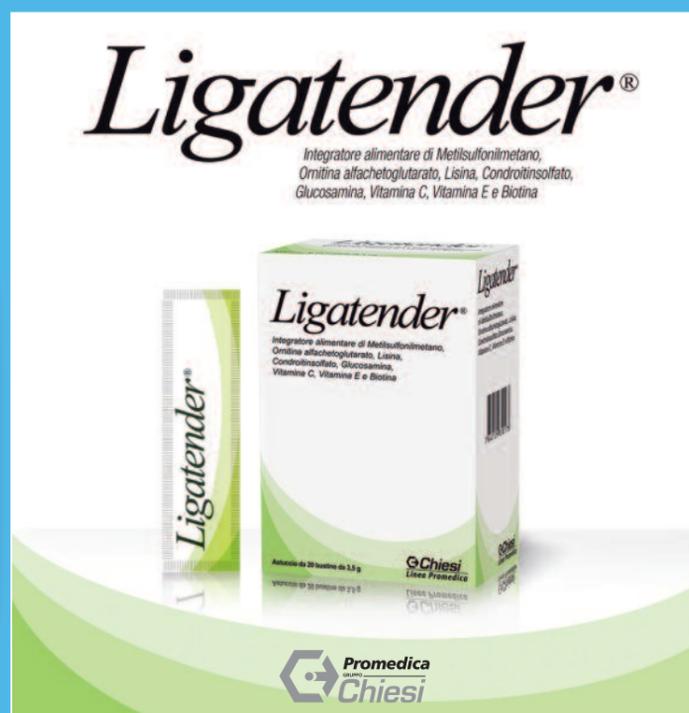


SPORTIVO



Periodico di aggiornamento scientifico e professionale



Pagina 1
Tendinite dei peronieri. Un nuovo approccio al trattamento della tendinite dei peronieri e del tibiale posteriore nei pattinatori amatoriali
U. Zoppi

Pagina 5
Tendinite cronica del tibiale posteriore negli sportivi: terapia fisica in confronto al trattamento con un nuovo integratore di micronutrienti essenziali
U. Zoppi

Pagina 8
Sovraccarico funzionale del ginocchio. Una nuova opportunità terapeutica nella patologia da sovraccarico funzionale del ginocchio
M. Guelfi

Pagina 13
La parola al radiologo Elastosonografia "real-time" dell'aponeurosi plantare. Confronto tra volontari sani e pazienti affetti da fascite plantare
D. Orlandi, L. M. Sconfienza, E. Silvestri

Tendinite dei peronieri. Un nuovo approccio al trattamento della tendinite dei peronieri e del tibiale posteriore nei pattinatori amatoriali

Umberto Zoppi - Unità Operativa Complessa di Ortopedia e Traumatologia dell'Ospedale civile di Teramo

Introduzione

L'articolazione tibio-tarsica è un'articolazione composta dal complesso tibio-peroneale entro cui bascula, nei movimenti di flessione estensione e rotazione del piede, l'astragalo; la complessità anatomico-funzionale dell'articolazione tibio-tarsica la espone spesso al rischio di lesioni acute al complesso lega-

mentoso sia interno (mediale) che esterno (laterale).

Di conseguenza, come per le articolazioni della spalla e del gomito, anche i singoli tendini dell'articolazione della caviglia possono sviluppare processi patologici degenerativi legati al sovraccarico funzionale.

Continua a pagina 2

il medico SPORTIVO

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale

Anno 12 - Numero 4 - 2012

Spedizione in A.P. - 45% - art. 2 comma 20/B legge 662/96 - Milano

Direttore responsabile

Massimo Padula

padula@ilmedicosportivo.it

Direttore editoriale

Giorgio Maggiani

direttore.editoriale@ilmedicosportivo.it

Comitato scientifico

R. Agricola (TO), E. Alicicco (BS),
M. Benazzi (MI), G. Bianchi (GE),
A. Branca (SO), G. L. Bruno (TO),
A. Campi (RM), R. Campini (TO),
E. Castellacci (LU), G. Cerulli (PG),
G. Coari (LU), F. Colautti (PG),
F. Combi (MI), R. Corsetti (BO),
B. Costantino (PC), A. De Nicola (BA),
R. D'Onofrio (LT), M. Di Piero (GE),
M. Di Stefano (TO), A. Ferretti (RM),
F. Festa (CH), R. Filippini (VR),
C. Faletti (TO), G. Fiorini (MI),
G. Francavilla (PA), G. Galanti (FI),
P. Gatto (GE), P. L. Gatto (GE),
E. Luna (MI), M. Manzoli (PO),
M. Marcacci (BO), P. P. Mariani (RM),
F. Martino (BA), G. Martelli (SI),
L. Miori (PV), O. Moreschini (RM),
D. Munarolo (TV), M. Muratore (LE),
A. Nardi (RO), G. Odaglia (GE),
G. Palaia (LE), L. Pederzini (MO),
F. Priano (GE), S. Respizzi (MI),
G. Rizzardini (MI), G. Rocca (AL),
S. G. Roi (BO), D. Rosa (NA),
P. Rossi (TO), P. Tamburrino (LT),
A. Tucciarone (LT), V. Valerio (BR),
G. Vassallo (GE), L. Ventura (MN),
F. Versace (SV), P. Volpi (MI),
R. Zaffanelli (MI), U. Zoppi (TE)

Progetto grafico

Dynamicom Srl

Art Director

Giovanna Nicoli

giovanna.nicoli@ilmedicosportivo.it

Impaginazione

Massimo Di Leo

massimo.dileo@ilmedicosportivo.it

Registrazione del Tribunale di Milano

n. 742 del 26 novembre 1999

Stampa

Grafismi

Direzione, redazione e amministrazione

Dynamicom Srl

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

Tel. +39.02.89.69.37.51 - Fax +39.02.20.11.76

Sito internet

www.ilmedicosportivo.it

www.ilmedicosportivo.com

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

Norme per gli Autori. La rivista pubblica contributi (articoli originali, di aggiornamento, casi clinici, ecc.) relativi alla medicina sportiva. Gli Autori dei contributi sono responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate. L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere definitivo del direttore responsabile.

Norme generali Il testo dovrà essere composto in lingua italiana, dattiloscritto in duplice copia con pagine numerate e dovrà essere corredato da: 1. Titolo 2. Nomi per esteso degli autori e istituto di appartenenza, indirizzo e recapito telefonico dell'Autore cui è destinata la corrispondenza 3. Bibliografia essenziale 4. A discrezione degli Autori è gradita la memorizzazione del testo e di eventuali immagini su supporto magnetico (dischetto da 3.5") per PC DOS o Apple Macintosh.

Il materiale da pubblicare va indirizzato a:

Il Medico Sportivo - Via San Gregorio, 12
20124 Milano



Questo periodico è associato
all'Unione Stampa Periodica Italiana

Segue da pagina 1

In particolare, la tendinite dei peronieri e del tibiale posteriore interessa robusti tendini che dalla loggia posteriore della gamba si inseriscono sul piede rispettivamente al lato esterno ed al lato interno della cavaglia, passando sotto i rispettivi malleoli. La loro funzione è di stabilizzazione e flessione plantare del piede durante il cammino, la corsa ed il salto; le cause d'infiammazione sono per la gran parte simili a quelle che colpiscono il tendine d'Achille. Il segno clinico è il dolore durante l'attività sportiva accompagnata a volte da tumefazione delle regioni sottomalleolari e la diagnosi si basa sulla visita clinica integrata da esame radiografico ed ecografico.

La terapia è prevalentemente di tipo conservativo, ovvero consiste in riposo funzionale, antinfiammatori, fisioterapia ed eventuali ortesi.

In considerazione della vulnerabilità dei tendini agli insulti traumatici o microtraumatici, in particolare quando l'organismo è carente dei microelementi nutrizionali essenziali per il buon funzionamento e la conservazione del tendine stesso, la letteratura internazionale sembra evidenziare che l'apporto di determinati e specifici micronutrienti è fondamentale per prevenire, mitigare, trattare i danni tendinei provocati dall'attività muscolare. Tali evidenze hanno consentito di identificare questi micronutrienti essenziali per il tendine, rappresentati dal metil-sulfonil-metano, uno dei principali donatori di solfati naturali organici indispensabili per l'omeostasi tendinea, dall'alfa-chetoglutarato di ornitina che blocca la fase catabolica indotta dalla lesione tendinea e antagonizza i processi flogistici, dalla lisina, un aminoacido essenziale necessario per la crescita e per la sintesi di alcuni proteine essenziali per il tendine, dalla glucosamina e dal condroitin solfato, glicosaminoglicani essenziali per la fase riparativa tendinea, dalla vitamina C che influenza il metabolismo del tessuto connettivo tendineo, dalla biotina che svolge un ruolo centrale nella formazione del coenzima A e dalla vitamina E la cui atti-

vità antiossidante aiuta a mantenere l'integrità del tendine.

Questa vitamina è un potente antiossidante, fondamentale nella lotta ai radicali liberi e per i processi vitali e cellulari; protegge la vitamina A dalla scomposizione, la vitamina C e quelle del gruppo B dall'ossidazione e migliora la trasportabilità dell'ossigeno da parte dei globuli rossi. Inoltre, studi su animali da esperimento hanno dimostrato che il deficit di vitamina E induce aumento di collagene insolubile per inefficace protezione verso la formazione di perossidi.

Pertanto la vitamina E rallenterebbe il danno ossidativo attraverso protezione del collagene

Nuove acquisizioni hanno anche permesso di chiarire che tali microelementi essenziali, quando somministrati insieme, agiscono in sinergia e sono efficaci nel mantenere la funzionalità dei tendini, in particolare in soggetti con carenze nutrizionali o sotto sforzo fisico o in presenza di una patologia tendinea.

Sulla base di queste evidenze, è stato condotto uno studio nel trattamento della tendinite dei peronieri e del tibiale posteriore, una affezione dolorosa frequentemente dovuta a microtraumi o traumi acuti, in atleti non professionisti di pattinaggio su rotelle, confrontando un gruppo di pazienti trattati con terapia fisica, riabilitativa e ortesica, e un gruppo di pazienti trattati con Ligatender, un nuovo integratore alimentare a base di metil-sulfonil-metano, ornitina-alfa-chetoglutarato, lisina, condroitin-solfato, glucosamina, vitamina C, vitamina E e biotina i cui componenti sono stati appositamente studiati e selezionati per via della loro spiccata attività sinergica che assicura il corretto apporto all'organismo così da integrare ed aumentare le difese naturali tendinee.

Materiali e Metodi

Sono stati arruolati 30 soggetti pattinatori non professionisti (22 maschi e 8 femmine; età 22-36 anni, media 29) affetti da tendinite del peroniero e del tibiale posteriore con RMN negativa per lesioni

con soluzione di continuo del tendine, sottoposti precedentemente a trattamento medico senza risultati apprezzabili.

Basandosi sulla classificazione di Myerson, la tendinite diagnosticata è risultata essere di grado 1.

I pazienti arruolati sono stati suddivisi in due gruppi e trattati, secondo il seguente schema:

- **Gruppo A (15 pazienti):** trattamento conservativo consistente in un ciclo di 10 sedute di elettroterapia analgesica e tre sedute di onde d'urto per un totale di 40 giorni;
- **Gruppo B (15 pazienti):** lo stesso trattamento conservativo del Gruppo A più trattamento con Ligatender alla posologia di 1 bustina da 3,5 grammi al giorno.

Per la valutazione dei risultati sono state utilizzate la scala VAS per la valutazione della riduzione del dolore (0-100 mm) con misurazioni condotte all'arruolamento e ogni 10 giorni fino al termine dello studio ed la valutazione del tempo necessario al ritorno all'attività sportiva con questionario dal punteggio da 1 a 10, (1=nessun beneficio e assenza di ripresa sportiva - 10=risoluzione sintomatologica e ripresa sportiva completa) con misurazione basale e finale.

A tutti i pazienti è stata permessa l'assunzione di paracetamolo 1000 mg quale terapia analgesica supplementiva.

Oltre alla valutazione dei parametri di efficacia, rappresentati dalla riduzione della sintomatologia dolorosa e dalla valutazione del tempo necessario alla ripresa dell'attività sportiva, al termine dello studio è stato chiesto ai pazienti di riferire se avessero assunto paracetamolo quale terapia analgesica supplementiva.

Sebbene nei pazienti selezionati per lo studio, la gravità della tendinite ai peronieri e al tibiale posteriore fosse di grado 1 secondo Myerson, tuttavia occorre evidenziare che, come in tutte le patologie che interessano i tendini, anche in tendiniti di modesta gravità il trattamento spesso necessita di tempi lunghi per poter



condurre il paziente alla guarigione clinica. In questo l'associazione di un integratore contenente i micronutrienti essenziali per attenuare il danno tendineo ha il razionale di accelerare la riduzione della sintomatologia della tendinite così ridurre i tempi di recupero della funzionalità articolare, consentendo un precoce ritorno all'attività sportiva.

Risultati

L'analisi dei risultati relativa ai due regimi di trattamento ha evidenziato differenze rilevanti tra i due gruppi per quanto riguarda i parametri di efficacia valutati. Nei pazienti del Gruppo B è stata osservata una più rapida e significativa risposta sintomatologica, confermata dalla maggiore riduzione dell'intensità del dolore rispetto al gruppo A di confronto; tale migliore risultato è correlato alla somministrazione dell'integratore Ligatender in aggiunta al trattamento conservativo. (Figura 1)

Inoltre, la percentuale di pazienti che hanno assunto paracetamolo quale terapia analgica supplementare è risultata essere molto più bassa nel gruppo di pazienti in trattamento con terapia conservativa + Ligatender (Gruppo B) rispetto a quelli in terapia con il solo trattamento conservativo (Gruppo A). (Figura 2)

La capacità del trattamento con Ligatender di influenzare positivamente l'outco-

me clinico è stato osservato anche dalla valutazione dei minori tempi di ripresa dell'attività sportiva riscontrata nei pazienti del Gruppo B rispetto a quanto osservato in quelli appartenenti al Gruppo A. (Figura 3).

Conclusioni

La tendinite del peroniero e del tibiale posteriore è una patologia non solo di pertinenza degli atleti professionisti ma che interessa anche molti soggetti che praticano attività sportiva amatoriale, soprattutto quando l'attività viene praticata saltuariamente e non con regolarità.

In linea generale questa patologia ha una insorgenza subdola, facilmente legata all'atteggiamento posturale, del retro piede in iperpronazione che determina sovraccarico funzionale sui tendini peroniero e tibiale e che dapprima si manifesta con una sinovite e, successivamente, con alterazioni strutturali che possono condurre alla rottura.

Sulla base dei risultati ottenuti in questo studio si può affermare che nel trattamento della tendinite del peroniero e del tibiale posteriore di grado 1, può essere razionalmente utile l'utilizzo di Ligatender insieme al trattamento conservativo, per la sua dimostrata capacità nel contribuire a ridurre la sintomatologia dolorosa e i tempi di recupero dell'attività sportiva. ■

Bibliografia

Ameye LG et al., *Arthritis Res Ther.* 2006; 8 (4): R127.
Bank RA et al., *Ann Rheum Dis.* 1999; 58 (1): 35-41.
Bellia R, www.fihp.org/corsa, 2006
Bisseling RW et al., *Br J Sports Med.* 2007; in press
Clegg DO et al., *N Engl J Med* 2006; 354: 795-808
Coughlin MJ, In Ferkel RD (eds) *Sports medicine of the foot & ankle AOFAS*, Palm Springs; pp 103-107
Cynober L, *J Nutr.* 2004; 134 (10 Suppl): 2858S-2862S.
Cynober LA, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999; 2(1): 33-37.
Fredberg U et al., *Scand J Med Sci Sports.* 1999; 9(2): 66-73.
Gonzalez Santander R et al., *Int J Dev Biol.* 1996; Suppl 1: 181S-182S.
Magnuson BA et al., *J Agric Food Chem.* 2007; 55 (3): 1033-1038.

Mann RA et al., In Ferkel RD (eds) *Sports medicine of the foot & ankle AOFAS*, Palm Springs, 2001; pp 113-121
McAlindon TE et al., *JAMA* 2000; 283: 1469-1475.
Mello ML et al., *Cell Mol Biol* 2003; 49 (4): 579-85.
Myerson M., *J. Bone Joint Surg.*, 1996; 78A :780-791
Pacheco-Alvarez D et al., *Arch Med Res.*2002; 33 (5): 439-47.
Russell JE et al., *J Orthop Res.* 1991; 9 (5): 714-9.
Tibesku CO et al., *Sportverletz Sportschaden.* 2005; 19(2): 63-71.
Witke R et al., *MMW Fortschr Med.* 2005; 147(25): 28-9, 31-2.
Yuan J, et al., *Biochim Biophys Acta.* 2004 Jul 23;1693(1):37-45.

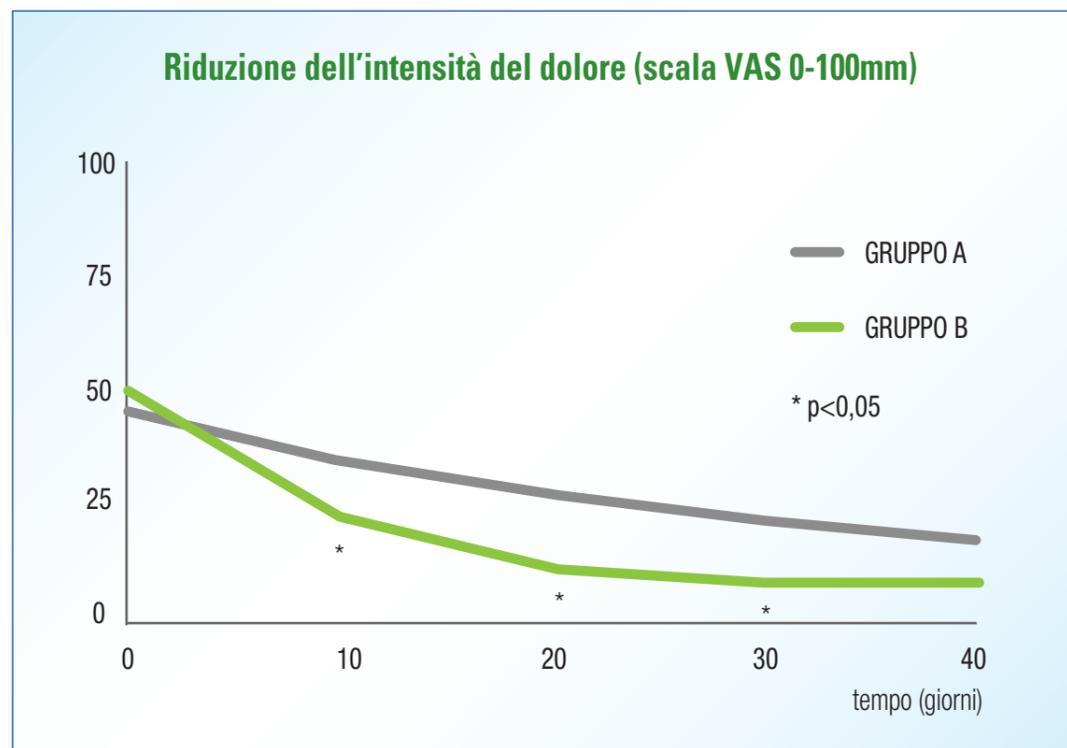


Figura 1 - Andamento del dolore nel corso dello studio

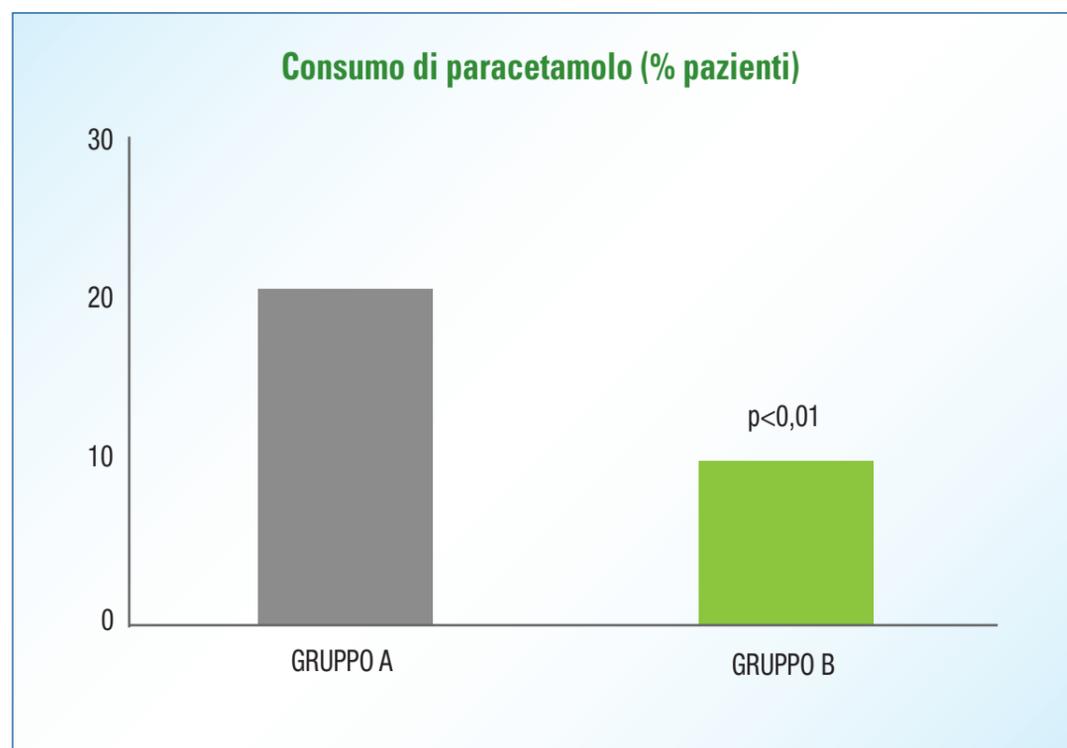


Figura 2 - Pazienti che hanno richiesto un trattamento antidolorifico supplementivo con paracetamolo

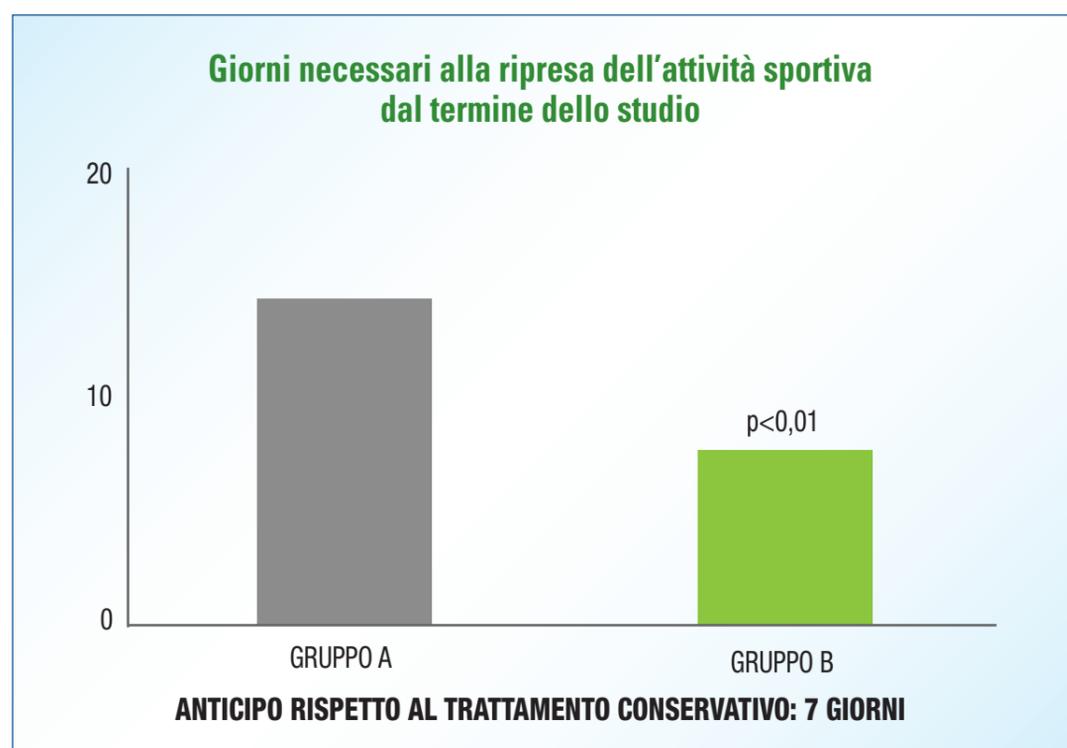


Figura 3 - Tempo di ritorno all'attività sportiva al termine dello studio



Ligatender®

*Integratore alimentare di Metilsulfonilmetano,
Ornitina alfaetoglutarato, Lisina, Condroitinsolfato,
Glucosamina, Vitamina C, Vitamina E e Biotina*



Musica per tendini e legamenti

Tendinite cronica del tibiale posteriore negli sportivi: terapia fisica in confronto al trattamento con un nuovo integratore di micronutrienti essenziali

Umberto Zoppi

Unità Operativa Complessa di Ortopedia e Traumatologia dell'Ospedale civile di Teramo

Negli ultimi anni, la popolazione che si dedica all'attività sportiva è andata sempre più aumentando; il numero di persone, uomini e donne, giovani o anziani, che iniziano o continuano una attività sportiva con regolarità sembra confermare la maggiore attenzione dedicata dai mass media e dalla classe medica all'importanza di una regolare attività fisica sul benessere dell'organismo in generale.

Tuttavia, al crescere del numero degli sportivi è anche corrisposto un incremento di casi di manifestazioni traumatiche o degenerative a carico dell'apparato muscolo-scheletrico, tanto che il medico di famiglia e gli specialisti si trovano ad affrontare con maggiore frequenza contusioni, distorsioni o, nei casi per fortuna più rari, fratture.

Sempre più frequenti sono anche i casi di tendinopatie croniche e degenerative correlabili a sovraccarichi funzionali di maggiore riscontro in particolare negli sportivi amatoriali. È quindi importante istruire lo sportivo amatoriale su quelli che

sono i segni e i sintomi che possono far sospettare di essere a rischio di lesioni tendinee o legamentose; ad esempio, una sensazione di stanchezza o di fastidio a livello muscolare o articolare, potrebbe indicare la necessità di sospendere l'attività o l'allenamento per qualche giorno, ovvero di "alleggerire" il carico di lavoro su quel particolare comparto muscolare o articolare. Il primo segno di una compromissione tendinea (o tendinite) è la sensazione di fastidio, seguita da dolore che si accentua nello svolgimento dell'attività fisica; è probabile che il dolore si manifesti anche al riposo, soprattutto al mattino o che si accentui particolarmente sotto la pressione delle dita. Se si dovessero trascurare questi sintomi, il danno tendineo potrebbe aggravarsi; la guaina e/o la borsa tendinee si potrebbero infiammare (peritendinite e/o borsite) con conseguente aggravamento della situazione e aumento dei tempi di recupero funzionale. In questi casi è d'obbligo interrompere l'attività fisica. Ricordando che le tendi-

nopatie dello sportivo sono, quasi sempre, dovute a sovraccarichi funzionali, si possono comunque ricondurre a varie cause che associate tra loro, possono contribuire all'aumento della gravità della tendinite, come la scarsa o la eccessiva preparazione atletica, l'eccessivo o l'intenso allenamento, gli squilibri o l'ipotonia muscolare, il sovrappeso, i problemi posturali e le dismetrie degli arti inferiori, una gestualità atletica scomposta, la mancanza di elasticità muscolare, ecc.

Il trattamento delle patologie tendinee si basa essenzialmente sulla classificazione diagnostica della patologia che avviene con l'esame obiettivo e l'ecografia.

Una delle classificazioni più utilizzate pone l'attenzione sull'evoluzione clinica del problema e prevede una suddivisione della gravità della patologia in quattro stadi (Tabella 1). Di conseguenza in tutte le tendinopatie di stadio I-III, il trattamento è di tipo farmacologico o conservativo, mentre in quelle di stadio IV, cioè in presenza di rottura del tendine, quan-

do possibile, viene attuato il trattamento chirurgico per via artroscopica o "a cielo aperto". Tra le varie tipologie di tendinite, la tendinite cronica del tendine tibiale posteriore rappresenta una patologia particolarmente dolorosa che colpisce prevalentemente le donne e gli sportivi e che è favorita dal gesto tecnico specifico e dall'overuse. La diagnosi si esegue attraverso un attento esame obiettivo con valutazione della tumefazione, del dolore sul decorso del tendine tibiale, del dolore in inversione ed eversione attiva della sottoastragala contro resistenza e del dolore od incapacità a sollevarsi sulle punte; nei casi che all'esame obiettivo risultano gravi e molto dolenti è utile ricorrere alla diagnosi strumentale con ecografia e RMN. Nelle tendinopatie di stadio I-III, l'approccio terapeutico è rappresentato, a seconda dei casi, dal riposo, dalla terapia fisica, riabilitativa e ortesica, dall'impiego di farmaci per via topica o sistemica; inoltre, recenti studi confermano l'utilità dell'utilizzo di micronutrienti essenziali in

contemporanea a una o tutti gli approcci citati. Tra i micronutrienti necessari al buon funzionamento del tendine e nelle sue fasi riparative, sono stati identificati quelli ritenuti essenziali: metil-sulfonilmetano, ornitina-alfa-chetoglutarato, lisina, condroitin-solfato, glucosamina, vitamina C, vitamina E e biotina.

Il Metil-Sulfonil-Metano (MSM) è uno dei principali donatori di solfati naturali organici presente in natura ed è indispensabile per una efficiente omeostasi tendinea, in particolare durante l'accrescimento e l'invecchiamento. L'ornitina-alfa-chetoglutarato (o alfa-chetoglutarato di ornitina) è un aminoacido non essenziale che blocca la fase catabolica indotta dalla lesione tendinea, antagonizza i processi flogistici e promuove la fase anabolica riparativa intervenendo nella sintesi del collagene. La lisina è un aminoacido essenziale necessario per la crescita ed interviene attivamente anche nella sintesi di alcune proteine essenziali per il tendine. La glucosamina e la condroitina solfa-



STADIO I	STADIO II	STADIO III	STADIO IV
Dolore solo dopo l'attività, non condiziona la prestazione fisica	Dolore all'inizio dell'attività, scompare con il riscaldamento per ricomparire dopo l'attività, condiziona la prestazione atletica	Dolore durante e dopo l'attività con limitazione del rendimento atletico	Rottura del tendine, impossibilità di effettuare qualsiasi attività

Tabella 1 - Classificazione delle tendiniti

to agiscono in sinergia durante i processi riparativi e possiedono la capacità di potenziare i loro effetti in associazione: mentre il condroitin-solfato interviene all'inizio della fase riparativa, la glucosamina regola le fasi finali e la stabilizzazione della componente fibrillare.

L'acido ascorbico, o vitamina C, influenza il metabolismo del tessuto connettivo in quanto svolge un'azione antiinfiammatoria e antiossidante anche grazie alla sinergia con la vitamina E la cui funzione principale è quella antiossidante per il mantenimento dell'integrità della membrana cellulare. La biotina, infine, svolge un ruolo essenziale nel mantenimento dell'omeostasi metabolica tendinea.

In questo lavoro viene presentata una esperienza nel trattamento della tendinite cronica del tibiale posteriore, dovuta a microtraumi o traumi acuti provocati da eccessivo o intensivo allenamento, in 40 soggetti sportivi amatoriali con tendinite cronica.

Obiettivo dello studio

L'obiettivo dello studio è stato di valutare l'effetto di due approcci di trattamento, il primo costituito da terapia conservativa rappresentata da terapia fisica, riabilitativa e ortesica, e il secondo con il medesimo approccio conservativo ma con l'aggiunta di un trattamento supplementivo con un nuovo integratore (Ligatender) specificamente studiato per la riparazione tendinea in quanto contenente i micronutrienti riconosciuti dalla letteratura come essenziali per prevenire, mitigare e trattare i danni tendinei provocati dall'attività muscolare.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati 40 soggetti sportivi amatoriali affetti da tendinite cronica del tibiale posteriore di stadio II, randomizzati in due gruppi omogenei di 20 pazienti ciascuno: Gruppo T, n. 20 pazienti in trattamento con la sola terapia conservativa e Gruppo N, n. 20 pazienti trattati con terapia conservativa e con un nuovo integratore di micronutrienti alla posologia giornaliera di 2 bustine (Ligatender). La durata dello studio è stata di 50 giorni e per la valutazione dei risultati è stata utilizzata la scala VAS (0-10 cm) per la sintomatologia dolorosa e una scala per la valutazione del tempo di ripresa dell'attività sportiva che prevedeva il seguente punteggio: 1=ottimo; 2=buono; 3=mediocre; 4=pessimo, dove "ottimo" era la completa ripresa sportiva e "pessimo" il mancato beneficio del trattamento.

Risultati

Nelle figure A e B sono riportati i risultati dei due trattamenti rispettivamente per la sintomatologia dolorosa e per la ripresa dell'attività sportiva, da cui si può evincere come si sia ottenuta una maggiore riduzione della sintomatologia dolorosa nei pazienti del Gruppo N rispetto a quelli del Gruppo T (Fig. A); inoltre, la percentuale dei pazienti con ripresa buona e ottima è risultata significativamente più elevata nel Gruppo N rispetto al gruppo di confronto (Fig B).

Discussione

La tendinite cronica del tendine tibiale posteriore è una affezione molto dolorosa

il cui quadro comune è caratterizzato da una semplice tenosinovite che, col progredire delle lesioni, nei casi più gravi può andare incontro alla rottura parziale o completa del tendine.

L'insufficienza del tendine tibiale posteriore è la causa più frequente di piede piatto acquisito nell'adulto.

Il trattamento iniziale dei pazienti, in qualsiasi stadio, dovrebbe essere incruento, ricorrendo all'immobilizzazione, alla terapia con antinfiammatori ed eventualmente a un'ortesi.

I tendini sono robuste strutture fibrose formate da una sostanza molto resistente chiamata collagene e da una più elastica detta elastina. Il continuo processo di rinnovamento cellulare permette ai tendini di adattarsi gradualmente ai carichi di lavoro sia che questi aumentino (irrobustimento) sia che questi diminuiscano (indebolimento). Tuttavia questo processo è abbastanza lento, e in ogni caso di gran lunga inferiore rispetto a quello muscolare. I tendini, infatti sono strutture scarsamente vascolarizzate con un consumo di ossigeno piuttosto ridotto.

Per questo motivo la loro rigenerazione è alquanto lenta.

Nei casi di overuse, microtraumi ripetuti, o eccessivo carico la lesione è causata dalla ripetizione ciclica di piccole sollecitazioni, la cui frequenza supera la velocità di riparazione cellulare del tendine. Si assiste così ad una progressiva perdita di efficienza del tendine, lesione e infiammazione che insieme provocano dolore ed irrigidimento compromettendo la funzionalità articolare e favorendo degradazioni cartilaginee a livello locale (soprattutto in presenza di sovrappeso).

Recentemente è stato osservato che l'apporto di micronutrienti ad azione antiossidante, e antiinfiammatoria sembrerebbero in grado di agire sul tessuto connettivo tendineo favorendone la riparazione con benefici in termini di minori tempi di recupero funzionale, sollievo dal dolore e mantenimento della omeostasi tendinea. Nella casistica dello studio, i soggetti presentavano una tendinite cronica di stadio II per la quale è stata instaurata una terapia conservativa associata ad una supplementazione con micronutrienti che in varie pubblicazioni sono risultati utili nel favorire e accelerare il processo di riparazione tendineo.

Come è possibile osservare dai risultati ottenuti, la supplementazione dei micronutrienti essenziali, metil-sulfonil-metano, ornitina-alfa-chetoglutarato, lisina, condroitin-solfato, glucosamina, vitamina C, vitamina E e biotina, ha consentito di ottenere un miglioramento della efficacia del trattamento conservativo in termini di maggiore riduzione del dolore e, soprattutto, di minor tempo necessario alla ripresa dell'attività sportiva.

Conclusioni

I risultati dello studio permettono quindi di concludere che il nuovo integratore (Ligatender) migliora la risposta dei pazienti alla terapia conservativa della tendinite cronica del tibiale posteriore consentendo di raggiungere l'importante obiettivo terapeutico rappresentato dalla più rapida ripresa dell'attività sportiva rispetto ai pazienti trattati con la sola terapia conservativa. ■

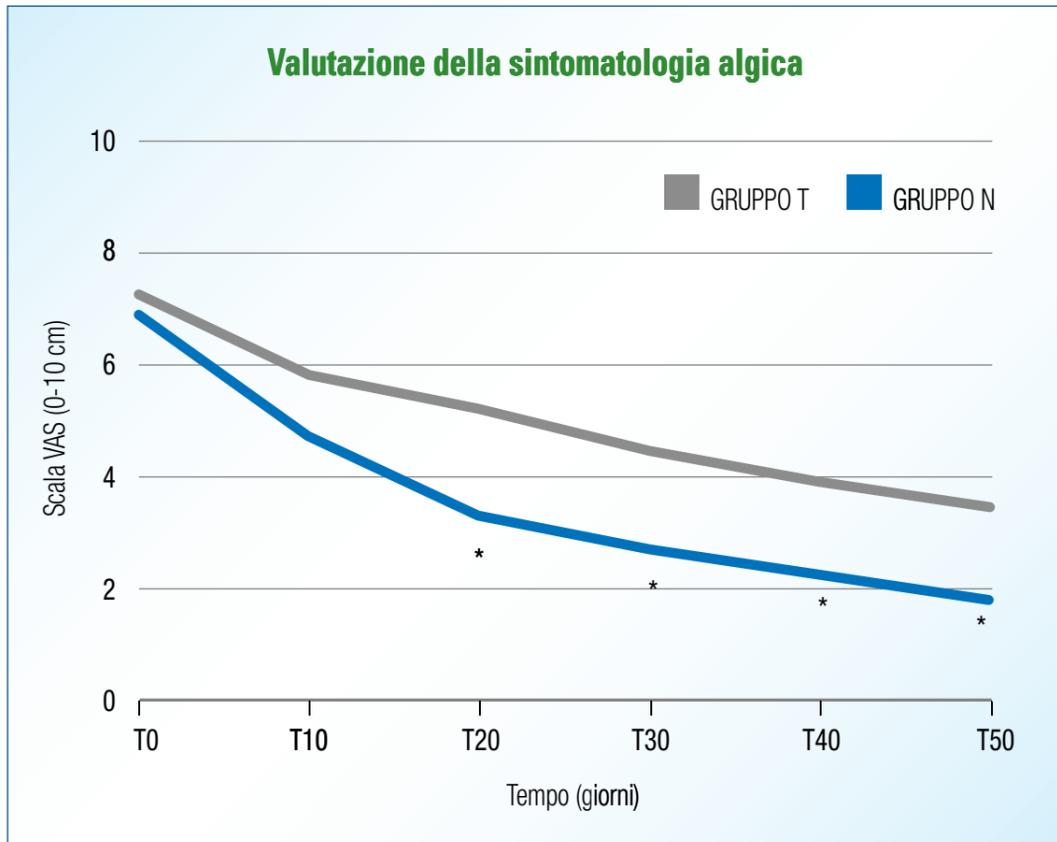


Figura 1 - Andamento della sintomatologia algica nel corso dello studio.

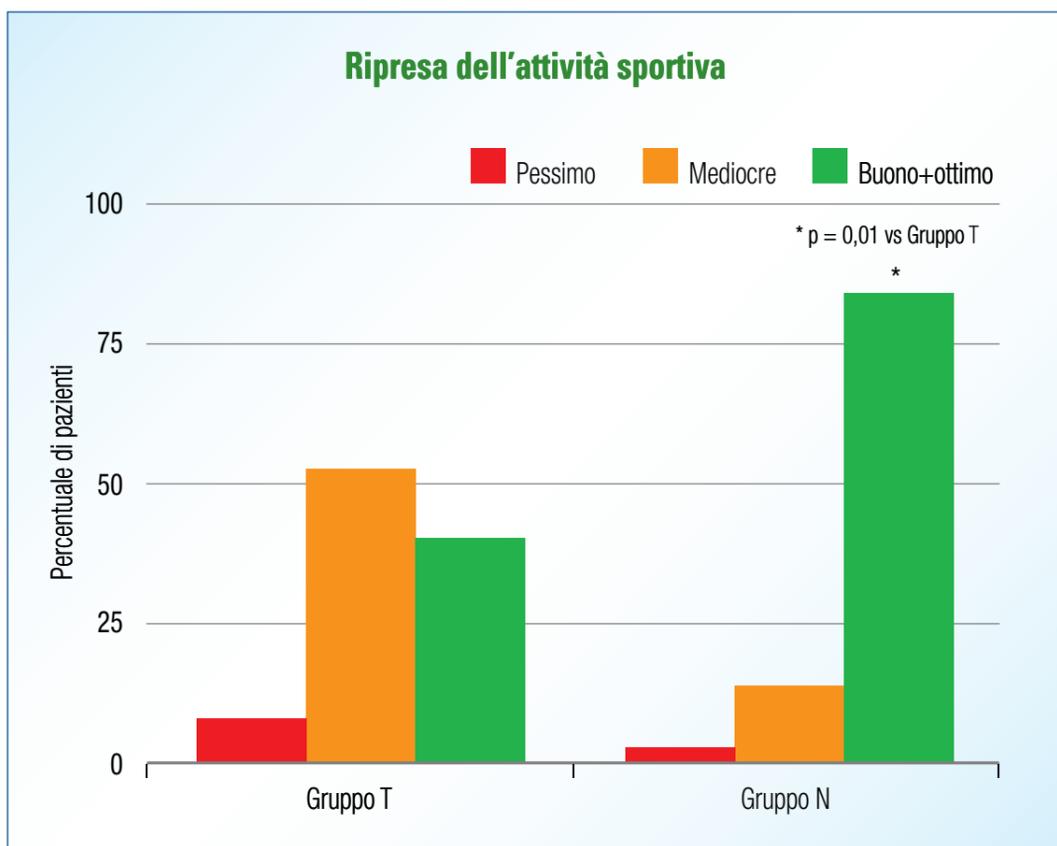


Figura 1 - Ripresa dell'attività sportiva al termine dello studio.

Bibliografia

- 1) Chao W et al., Nonoperative management of posterior tibial tendon dysfunction. *Foot Ankle Int* 1996; 17: 736-741.
- 2) D'Avola G, Un nuovo approccio terapeutico nel trattamento delle lesioni tendinee e legamentose di spalla di sportivi. *Osteoartrosi.it* 2007; 2: 2-5
- 3) Gonzalez Santander R et al., Effects "in situ" vitamin E on fibroblast differentiation and on collagen fibril development in the regenerating tendon. *Int J Dev Biol*. 1996; Suppl 1: 181S-182S.
- 4) Guelfi M, Una nuova opportunità terapeutica nella patologia da sovraccarico funzionale del ginocchio. *Il Medico Sportivo* 2007; 2: 25.
- 5) Johnson KA et al., Tibialis posterior tendon dysfunction. *Clin Orthop* 1989; 239: 196-206.
- 6) Kulig K et al., Nonsurgical management of posterior tibial tendon dysfunction with orthoses and resistive exercise: a randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2009; 89(1): 26-37.
- 7) Pacheco-Alvarez D et al., Biotin in Metabolism and Its Relationship to Human Disease *Arch Med Res*. 2002; 33 (5): 439-47.
- 8) Russel JE et al., Ascorbic acid requirement for optimal flexor tendon repair in vitro. *J Orthop Res* 1991; 9 (5): 714-719
- 9) Supple KM et al., Posterior tibial tendon dysfunction. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 106-113.

FAD Formazione a Distanza

INDAGINI ECOGRAFICHE IN MUSCOLO-SCHELETRICA ENTRY LEVEL

MANUALE DI TECNICA E ANATOMIA ECOGRAFICA DELLE ARTICOLAZIONI

Editor: Enzo SILVESTRI

RAZIONALE

Il Manuale di tecnica e anatomia ecografica delle articolazioni è stato ideato con l'intento di rispondere ad un'esigenza di formazione di un'ampia categoria di medici specialisti interessati alla patologia dell'apparato muscolo-scheletrico. Partendo dal presupposto che una profonda conoscenza della patologia non può prescindere da una rigorosa preparazione anatomica, l'impostazione didattica del corso è articolata in 6 sezioni distinte dalle varie sedi articolari studiate e trattate.

Nelle 6 sezioni suddivise per articolazione vengono considerati i principali aspetti tecnologici e le molteplici procedure di esame con i relativi rilievi anatomici.

Il Manuale è quindi necessariamente impreziosito dalla presenza di una iconografia quanto mai dimostrativa e scelta con rigorosa cura.

L'ecografia rappresenta un esame estremamente informativo nello studio dell'apparato muscolo-scheletrico e in particolare delle articolazioni. L'opera pertanto si prefigge di affrontare le problematiche legate alla tecnica di esame e all'anatomia ecografica, utilizzando un insieme di schemi e figure appositamente ideati per facilitarne l'apprendimento. Il Manuale di tecnica e anatomia ecografica delle articolazioni è quindi da considerarsi una vera e propria guida all'esecuzione dell'esame ecografico muscolo-scheletrico.

GLI AUTORI

Gabriele CICIO
Emanuele FABBRO
Giulio FERRERO
Chiara MARTINI

Alessandro MUDA
Davide ORLANDI
Luca SCONFIENZA

E.C.M. Educazione Continua in Medicina

Il corso è accreditato per Medici chirurghi specialisti in: Radiodiagnostica, Ortopedia e Traumatologia, Reumatologia, Medicina dello Sport, Medicina fisica e riabilitazione, Medicina generale e riconosce n. 20 crediti ECM.

ISCRIZIONE

Il corso è a pagamento, al costo di 50,00 Euro + IVA. Per iscriversi visitare il sito del Provider al seguente indirizzo www.ecmservice.it/fad.html e cliccare sul link di registrazione inerente al corso.

Il Manuale di utilizzo potrà essere consultato online ed è scaricabile.

PROVIDER



ECM Service S.r.l.
Via T. Invrea, 9/13 - 16129 Genova
Tel. 010 505385 - Fax 010 8992719
e-mail: info@ecmservice.it - www.ecmservice.it
I.D. n° 275 dell'Albo Nazionale Provider

Il corso è online dal 1 Maggio al 31 Dicembre 2013

Sovraccarico funzionale del ginocchio. Una nuova opportunità terapeutica nella patologia da sovraccarico funzionale del ginocchio

Marco Guelfi

Scuola di Specializzazione di Ortopedia e Traumatologia Università di Chieti

"G. D'Annunzio" Professore a Contratto di Chirurgia del Piede



La patologia da sovraccarico funzionale del ginocchio, anche definita tendinite rotulea o ginocchio del saltatore (ovvero nella terminologia inglese "Jumper's knee"), è una patologia altamente invalidante per gli atleti in quanto colpisce il tendine distale del quadricipite femoro-rotuleo interessando, quindi, l'apparato estensore del ginocchio, vale a dire rotula, tendine rotuleo e legamenti.

In particolare, questa affezione consiste in una infiammazione, per lo più provocata da traumi o microtraumi durante l'attività fisica, che interessa prevalentemente una piccola zona tendinea localizzata al polo inferiore della rotula ma che può colpire anche tutto il tendine rotuleo, le sue inserzioni prossimali e distali, con conseguente interessamento dei legamenti. Questa affezione è frequente in alcune discipline sportive come il salto in alto, il basket, la pallavolo; in pratica in tutte le discipline sportive dove si ha una costante applicazione della forza di trazione del quadricipite, con conseguente sovraccarico funzionale sulle inserzioni del tendine rotuleo e sul tendine stesso.

Il dolore può insorgere, in ordine di frequenza, sull'inserzione prossimale dell'apice rotuleo, sul ventre tendineo o sull'inserzione distale del tendine alla tuberosità tibiale anteriore. Il dolore insorge molto lentamente, è presente nella fase di decelerazione, nei cambi di direzione e negli arresti improvvisi, e comunemente si può accompagnare a tumefazione in sede con limitazione funzionale, dolore alla digitopressione e, negli stadi più avanzati, con la perdita di forza dei muscoli dell'intera catena cinetica dell'arto inferiore, cui segue uno squilibrio muscolare evidente. Se sulle cause di insorgenza non vi sono dubbi, essendo una patologia tipica da attività sportiva, quindi coinvolgente gli atleti, siano essi professionisti che amatoriali. Molto dibattuta è invece la definizione di fattori di rischio predisponenti: attualmente le ipotesi più accreditate identificano, due gruppi di fattori di rischio: fattori intrinseci ed estrinseci.

Ai primi sono riconducibili tutti fattori relativi al soggetto coinvolto: presenza di disfunzioni dell'apparato estensore, squilibri muscolari, dismetrie degli arti, tilt pelvico, eccetera. Ai secondi appartengono fattori legati alla disciplina sportiva stessa, come ad esempio i terreni di gioco, il tipo di calzature usate, errori nei carichi di lavoro e di allenamento, scarso tempo dedicato alla preparazione ed al defaticamento, eccetera.

Indipendentemente dalle cause, questa tendinopatia ha origini sicuramente meccaniche, ricollegandosi ai microtraumi ripetuti ed alle ipersollecitazioni funzionali dovute all'eccesso di carico improvviso o ciclico esercitato sulla giunzione osteo-tendinea specifica.

Il trattamento consiste nel riposo funzionale dell'articolazione, nell'utilizzo di anti-infiammatori ed analgesici e, inizialmente, di crioterapia (ghiaccio).

Recenti evidenze cliniche suggeriscono che, oltre alla terapia tradizionale sopra-descritta, sia importante mantenere un costante apporto di tutti quei micronutrienti che sono stati identificati come essenziali per prevenire e trattare i danni tendinei e legamentosi derivanti da una intensa attività sportiva e muscolare.

I micronutrienti essenziali per il tendine e per i legamenti sono rappresentati dal metil-sulfonil-metano, uno dei principali donatori di solfati naturali organici indispensabili per l'omeostasi tendinea, dall'alfa-chetoglutarato di ornitina che blocca la fase catabolica indotta dalla lesione tendinea e antagonizza i processi flogistici, dalla lisina, un aminoacido essenziale necessario per la crescita e per la sintesi di alcune proteine essenziali per il tendine, dalla glucosamina e dal condroitin solfato, glicosaminoglicani essenziali per la fase

riparativa tendinea, dalla vitamina C che influenza il metabolismo del tessuto connettivo tendineo, dalla biotina che svolge un ruolo centrale nella formazione del coenzima A e dalla vitamina E la cui attività antiossidante aiuta a mantenere l'integrità del tendine.

Questa vitamina è un potente antiossidante, fondamentale nella lotta ai radicali liberi e per i processi vitali e cellulari; protegge la vitamina A dalla scomposizione, la vitamina C e quelle del gruppo B dall'ossidazione e migliora la trasportabilità dell'ossigeno da parte dei globuli rossi. Inoltre, studi su animali da esperimento hanno dimostrato che il deficit di vitamina E induce aumento di collagene insolubile per inefficace protezione verso la formazione di perossidi. Pertanto la vitamina E rallenterebbe il danno ossidativo attraverso protezione del collagene.

Allo scopo di verificare la capacità di questi micronutrienti di accelerare la fase riparativa tendinea-legamentosa, è stato condotto uno studio su 20 giovani atleti pallavolisti con patologia da sovraccarico funzionale del ginocchio di gravità lieve-moderata messi in trattamento con terapia antinfiammatoria o con terapia antinfiammatoria supplementata con Ligatender, integratore alimentare di metil-sulfonil-metano, ornitina-alfa-chetoglutarato, lisina, condroitin-solfato, glucosamina, vitamina C, vitamina E e biotina i cui componenti sono stati appositamente studiati e selezionati per via della loro spiccata attività sinergica che assicura il corretto apporto all'organismo così da integrare ed aumentare le difese naturali tendinee e legamentose.

Pazienti e metodi

Sono stati arruolati 20 atleti pallavolisti amatoriali di età 18-24 anni (media 21 a.), 15 maschi e 5 femmine che presentavano all'arruolamento una tendinite rotulea destra di grado lieve-moderato.

La gravità della lesione tendineo-legamentosa è stata valutata tramite scala analogica visiva (VAS; 0-100 mm) e scala relativa al recupero della funzionalità a 3 punti. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi secondo il seguente schema di trattamento:

- **Gruppo A (10 pazienti):**
Terapia antinfiammatoria con ibuprofene al dosaggio di 600 mg due volte al giorno per 60 giorni
- **Gruppo B (10 pazienti):**
Terapia antinfiammatoria con ibuprofene al dosaggio di 600 mg due volte al giorno + Ligatender al dosaggio di 1 bustina da 3,5 g al giorno per 60 giorni.

Ai pazienti veniva data la possibilità di utilizzare paracetamolo al dosaggio massimo di 1000 mg al giorno (2 compresse da 500 mg/die) quale terapia antidolorifica supplementare.

All'arruolamento e ad ogni controllo effettuato ogni 15 giorni, i pazienti venivano valutati tramite scala VAS (0-100 mm) e scala del recupero della funzione articolare a 3 punti (0=nesso; 1= parziale; 2=totale).

Inoltre, al termine dello studio veniva riportata la percentuale di pazienti che aveva utilizzato paracetamolo quale antidolorifico suppletivo.

Risultati

Tutti i 20 pazienti arruolati hanno completato lo studio.

L'analisi dei risultati ha consentito di evidenziare come i pazienti del gruppo B abbiano ottenuto una più rapida e significativa riduzione dell'intensità del dolore, con un recupero della funzione articolare che si è manifestato in maniera precoce, rispetto al gruppo A in trattamento con il solo ibuprofene (Figura 1 e 2).

Tale risultato ha consentito ai pazienti del gruppo B una ripresa dell'attività sportiva dopo appena 15 giorni dal termine dello studio contro i circa 25 del gruppo controllo (Figura 3) con un anticipo, quindi, di circa 10 giorni.

Inoltre, nel gruppo B la percentuale di pazienti che hanno utilizzato paracetamolo quale terapia analgica suppletiva è risultato significativamente più basso rispetto al gruppo in trattamento con il

solo ibuprofene (Figura 4). Tutti i pazienti di entrambi i gruppi non hanno riferito problemi di tollerabilità gastrica legati alle terapie assunte, dimostrando un buon profilo di tollerabilità dei due regimi di trattamento utilizzati.

Conclusioni

Entrambi i regimi di trattamento hanno dato buoni risultati in termini di efficacia e tollerabilità e di recupero funzionale. Tuttavia, i pazienti trattati con l'associazione ligatender-ibuprofene hanno ottenuto una efficacia analgica superiore e, soprattutto, tempi di ripresa dell'attività sportiva più brevi rispetto ai pazienti trattati con il solo ibuprofene, a dimostrazione che Ligatender, associato alla tradizionale terapia antinfiammatoria, è in grado

di migliorare sia la risposta sintomatologica al trattamento sia il recupero funzionale dell'articolazione.

In conclusione, Ligatender, somministrato insieme ad antinfiammatori non steroidei, dimostra di poter svolgere un

ruolo importante quale coadiuvante nella patologia da sovraccarico funzionale del ginocchio di grado lieve-moderato, consentendo un più rapido recupero dell'attività sportiva rispetto alla terapia antinfiammatoria tradizionale. ■

Bibliografia

Ameye LG et al., *Arthritis Res Ther.* 2006; 8 (4): R127.
Bank RA et al., *Ann Rheum Dis.* 1999; 58 (1): 35-41.
Bisseling RW et al., *Br J Sports Med.* 2007; in press.
Clegg DO et al., *N Engl J Med* 2006; 354: 795-808
Cynober L, *J Nutr.* 2004; 134 (10 Suppl): 2858S-2862S.
Cynober LA, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999; 2(1): 33-37.
Fredberg U et al., *Scand J Med Sci Sports.* 1999; 9(2): 66-73.
Gonzalez Santander R et al., *Int J Dev Biol.* 1996; Suppl 1: 181S-182S.

Magnuson BA et al., *J Agric Food Chem.* 2007; 55 (3): 1033-1038.
McAlindon TE et al., *JAMA* 2000; 283: 1469-1475.
Mello ML et al., *Cell Mol Biol* 2003; 49 (4): 579-85.
Pacheco-Alvarez D et al., *Arch Med Res.*2002; 33 (5): 439-47.
Russell JE et al., *J Orthop Res.* 1991; 9 (5): 714-9.
Tibesku CO et al., *Sportverletz Sportschaden.* 2005; 19(2): 63-71.
Wittke R et al., *MMW Fortschr Med.* 2005; 147(25): 28-9, 31-2.

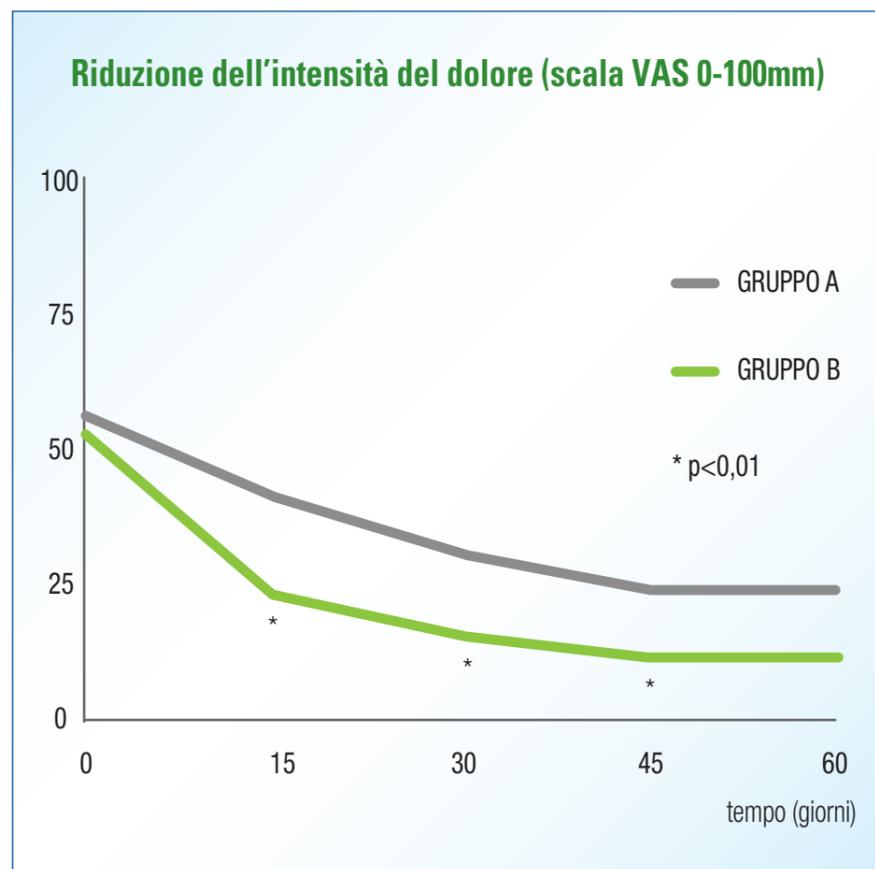


Figura 1 - Andamento del dolore nel corso dello studio

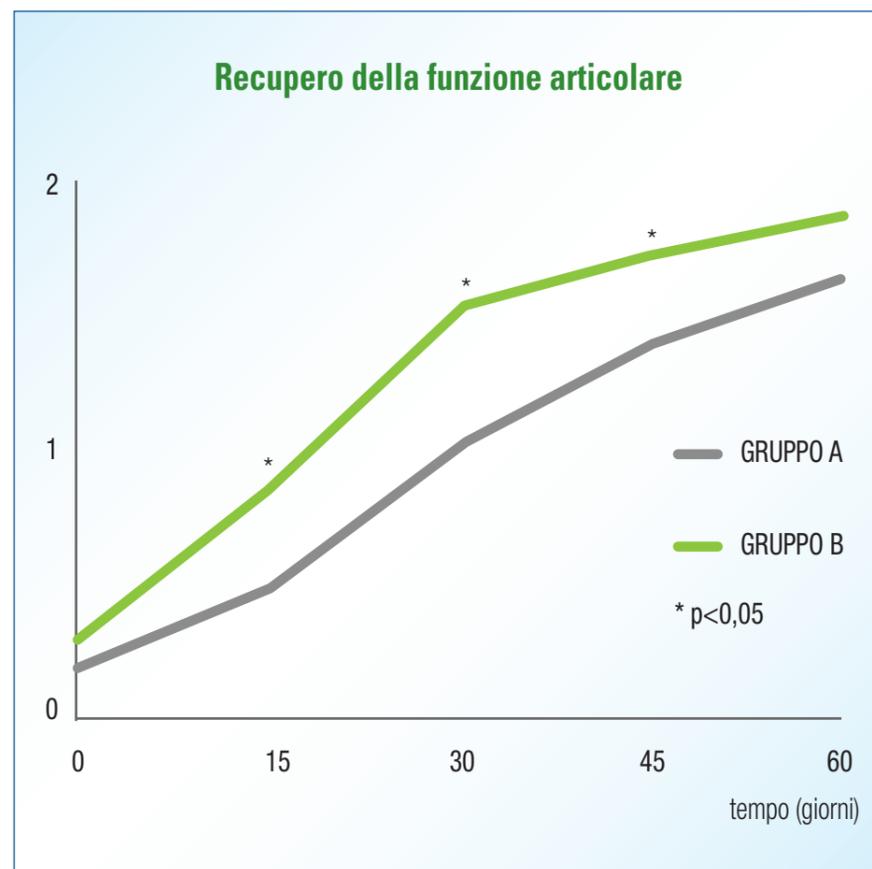


Figura 2 - Andamento della funzione articolare nel corso dello studio (Scala a 3 punti: 0= recupero nullo; 2=recupero totale)

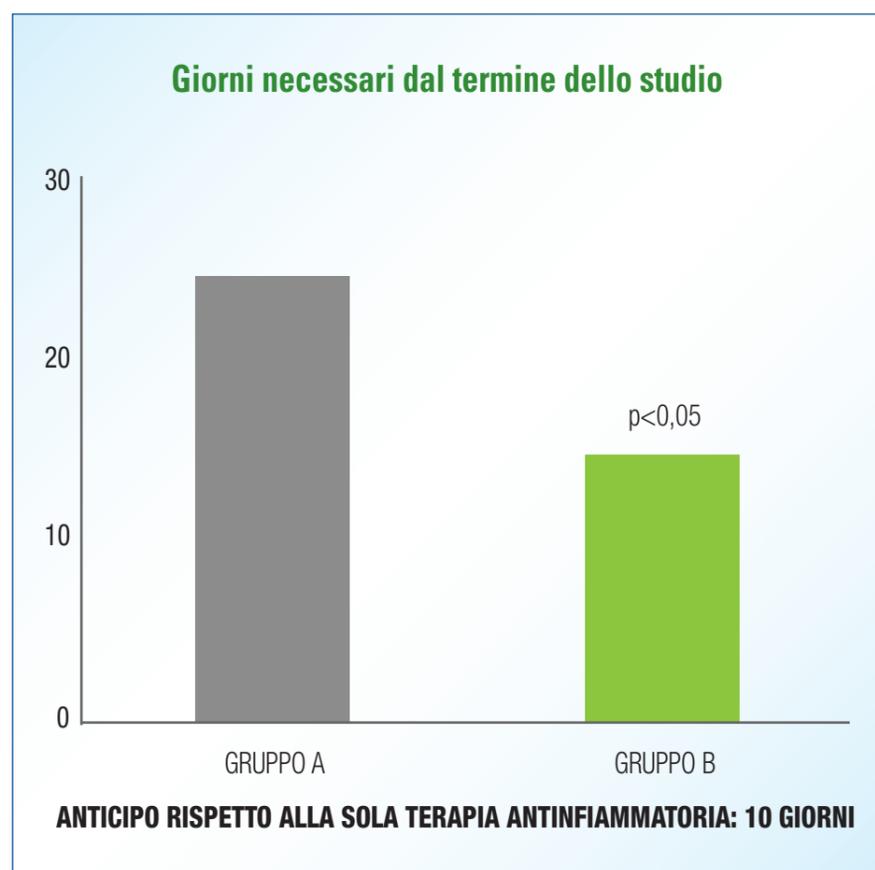


Figura 3 - Tempo di ripresa dell'attività sportiva al termine del trattamento

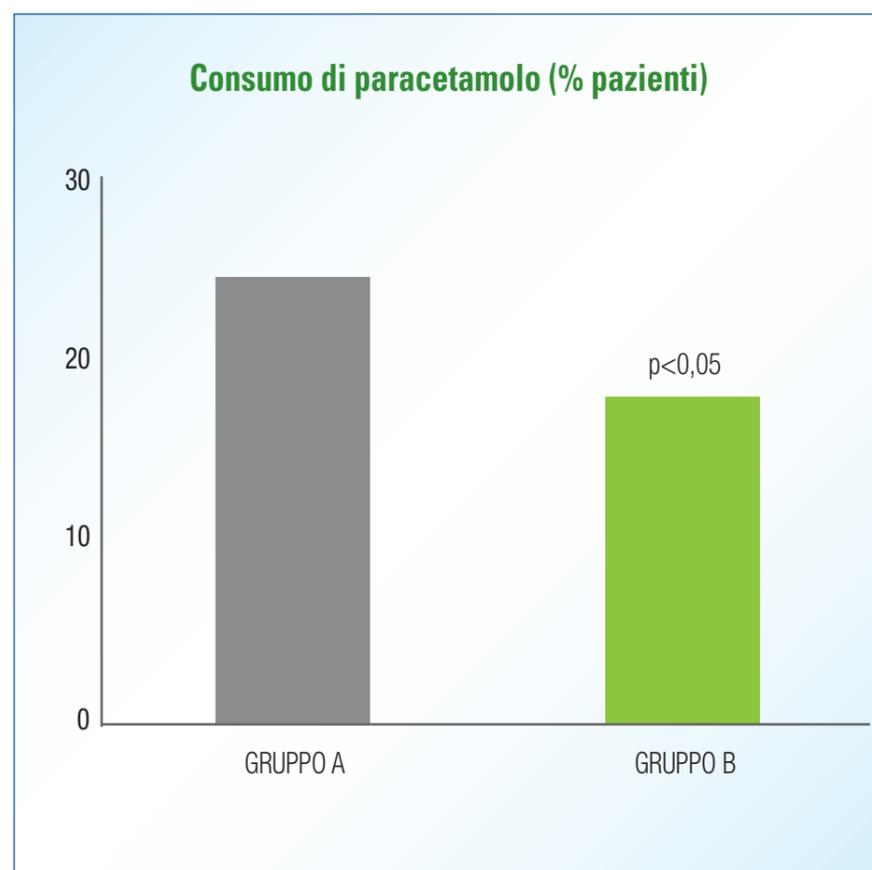


Figura 4 - Pazienti che hanno richiesto un trattamento analgico suppletivo con paracetamolo

 **Airtal**[®]
M01AB16
aceclofenac

**Efficace in Sicurezza
nell'osteoartrite, artrite reumatoide
e lombosciatalgia¹**

"I feel good"



1. Dooley M. et al. *Drugs* 2001; 61(9): 1351-1378 (Adis Drug Evaluation)



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AIRTAL 100 mg compresse rivestite
AIRTAL 100 mg polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AIRTAL 100 mg compresse rivestite
Ogni compressa rivestita contiene: Principio attivo: Aceclofenac 100 mg
AIRTAL 100 mg polvere per sospensione orale
Ogni bustina contiene: Principio attivo: Aceclofenac 100 mg
Eccipienti: sorbitolo (E420), saccarina sodica, **aspartame** (E951).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite. Polvere per sospensione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Aceclofenac è un antinfiammatorio non-steroido, appartenente alla classe degli analoghi dell'acido fenilacetico.

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Trattamento di malattie osteo-articolari croniche quali osteoartrite, artrite reumatoide, spondilite anchilosante e di reumatismi extra articolari quali periartrosi, tendiniti, borsiti, entesiti.
Trattamento degli stati dolorosi acuti di differente eziologia quali sciatalgie, lombalgie, mialgie, dismenorrea primaria, dolore conseguente a traumi di varia natura, odontalgia.

4.2 Posologia e Modo di Somministrazione

AIRTAL 100 mg compresse rivestite

Adulti - La dose giornaliera raccomandata è di 2 compresse rivestite al giorno (200 mg/die), una compressa rivestita ogni 12 ore. Le compresse rivestite vanno ingerite con un sufficiente quantitativo di acqua.

AIRTAL 100 mg polvere per sospensione orale

La dose giornaliera è di 2 bustine al giorno (200 mg/die) 1 bustina ogni 12 ore. Le bustine devono essere sciolte in 40-60 ml di acqua e ingerite immediatamente. Sia le compresse rivestite che le bustine vanno assunte preferibilmente durante i pasti. Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati utilizzando AIRTAL per il minor tempo possibile necessario per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).
Bambini - Attualmente non sono disponibili dati clinici sull'uso del farmaco in pediatria, pertanto se ne sconsiglia la somministrazione.
Anziani - Nei pazienti anziani il profilo farmacocinetico di aceclofenac non risulta modificato, quindi non si ritiene necessario modificare la posologia. Tuttavia, come per altri FANS, si dovrebbe prestare attenzione al trattamento di pazienti anziani con compromessa funzionalità renale, epatica, con alterazioni cardiovascolari o sottoposti contemporaneamente ad altri trattamenti farmacologici.
Pazienti con lieve insufficienza renale - Come per altri FANS, il farmaco deve essere somministrato con cautela anche se non sono emerse evidenze cliniche tali da indurre una riduzione della dose.
Pazienti affetti da insufficienza epatica - In pazienti con insufficienza epatica è consigliabile ridurre la dose iniziale a 100 mg/die.

4.3 Controindicazioni

Il prodotto è controindicato nei casi di ipersensibilità al principio attivo o a farmaci antinfiammatori non steroidei, incluso l'acido acetil-salicilico, nonché in caso di ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti. Come altri antinfiammatori non steroidei, aceclofenac è controindicato nei pazienti in cui si siano verificati, dopo assunzione di acido acetil-salicilico o di altri farmaci inibitori della prostaglandin-sintetasi, accessi asmatici o altre reazioni allergiche (orticaria, rinite, edema, rash, broncospasmo). Il prodotto non deve essere usato in caso di ulcera gastro-duodenale o di emorragie a livello del tratto gastrointestinale e nei soggetti con diatesi emorragica. AIRTAL è controindicato nei pazienti con storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento). Inoltre il farmaco è controindicato in pazienti affetti da grave insufficienza epatica, renale, cardiaca. AIRTAL nella formulazione supposte non deve essere somministrato a pazienti con disturbi emorroidari, proctite o altre lesioni locali in atto o presenti nell'anamnesi recente. Il farmaco non deve essere usato nei bambini. AIRTAL è altresì controindicato in gravidanza, specialmente negli ultimi 3 mesi, e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze Speciali e Precauzioni d'Impiego

Avvertenze

L'uso di AIRTAL deve essere evitato in concomitanza di altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2. Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Anziani - I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Apparato gastro-intestinale - Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali. Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedere paragrafo 4.5). Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono AIRTAL il trattamento deve essere sospeso. I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con sintomi indicativi di malattia gastrointestinale, storia di ulcera gastrointestinale, colite ulcerosa, morbo di Crohn e diatesi emorragica o alterazioni ematologiche poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

Sistema cardiovascolare e cerebrovascolare - Un adeguato monitoraggio e opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché, in associazione al trattamento con i FANS, sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per aceclofenac. I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con aceclofenac soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo). Aceclofenac deve essere somministrato con cautela e sotto stretto controllo medico nei pazienti con storia di sanguinamento cerebrovascolare.

Sistema endocrino - Malgrado la pancreatite indotta da farmaci sia un evento non comune, è stata segnalata con l'uso di FANS.

Funzionalità epatica - Uno stretto controllo medico è richiesto per i pazienti con lieve-moderata compromissione della funzionalità epatica.

Reazioni di ipersensibilità e reazioni cutanee - Come con altri FANS, sono possibili reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi, anche in assenza di una precedente esposizione al medicinale. Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. AIRTAL deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Precauzioni

Funzionalità renale - Soggetti con lieve-moderata insufficienza renale devono essere tenuti sotto controllo poiché l'uso dei FANS può determinare un deterioramento della funzione renale. In tali soggetti deve essere usata la minima dose efficace e la funzionalità renale deve essere regolarmente controllata. L'importanza delle prostaglandine nella regolazione del flusso ematico renale deve essere sempre tenuta in considerazione nei soggetti con alterata funzione renale, in quelli trattati con diuretici e in coloro che hanno subito un'operazione chirurgica importante. Gli effetti sulla funzionalità renale sono generalmente reversibili con la sospensione di aceclofenac.

Funzionalità epatica - Aceclofenac deve essere sospeso nel caso del perdurare di anomalie o peggioramento dei tests di funzionalità epatica o qualora si presentino segni o sintomi tipici di disfunzione epatica o in presenza di altre manifestazioni (eosinofilia, rash). L'epatite può manifestarsi senza segni premonitori. L'uso di aceclofenac nei soggetti con porfiria epatica può determinare un attacco.

Ematologiche - Aceclofenac può inibire in maniera reversibile l'aggregazione piastrinica (vedere la voce anticoagulanti al paragrafo 4.5).
Trattamenti a lungo termine - Come misura preventiva, i soggetti sottoposti a trattamento a lungo termine con FANS dovrebbero essere controllati per quanto riguarda la crasi ematica e i parametri di funzionalità renale ed epatica.

Fertilità - L'uso di aceclofenac, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della ciclossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendono iniziare una gravidanza. La somministrazione di aceclofenac dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità. Date le interazioni dei FANS con le prostaglandine, si deve prestare attenzione alle donne in trattamento con mifepristone in quanto è teoricamente possibile che si verifichi una riduzione della sua efficacia anche se non è nota la rilevanza clinica di questa teoria (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Le bustine contengono **sorbitolo** (E420), pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

Le bustine contengono **aspartame** (E951) quale fonte di fenilalanina, possono quindi essere pericolose per i pazienti con fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II - I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono AIRTAL in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante. Sebbene non si sia osservata alcuna influenza sul controllo della pressione del sangue quando somministrato in concomitanza con bendrofluazide, non si possono escludere interazioni con altri diuretici. Nel caso di somministrazione concomitante con diuretici risparmiatori del potassio, va controllato il potassio sierico.

Corticosteroidi - aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti - Come altri FANS, aceclofenac può aumentare l'attività dei farmaci anticoagulanti come il warfarin (vedere paragrafo 4.4) e pertanto i pazienti sottoposti a terapia combinata dovrebbero essere strettamente monitorati. Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs). Aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Antidiabetici - Studi clinici mostrano che diclofenac può essere somministrato con antidiabetici orali senza influenzarne gli effetti clinici. Sono stati riportati casi isolati di interazione di diclofenac con antidiabetici orali: si consiglia pertanto di considerare la possibilità di un aggiustamento del dosaggio degli ipoglicemizzanti.

Metotrexato - La somministrazione nell'arco delle 24 ore di FANS e metotrexato richiede particolare prudenza, in quanto si potrebbe determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'agente antitumorale con conseguente incremento della tossicità di quest'ultimo.

Litio e digossina - Aceclofenac, come altri FANS, può aumentare le concentrazioni plasmatiche di litio e di digossina.

Altri FANS e steroidi - L'uso concomitante di acido acetil-salicilico e altri FANS con steroidi può incrementare la frequenza degli effetti collaterali.

Ciclosporina - La nefrotossicità della ciclosporina può essere aumentata dagli effetti dei FANS sulla prostaglandina renale.

Mifepristone - FANS non devono essere somministrati per 8-12 giorni dopo l'assunzione di mifepristone perché ne possono ridurre l'efficacia.

Tacrolimus - La somministrazione di FANS in concomitanza con la somministrazione orale di tacrolimus può aumentare il rischio di nefrotossicità.

Zidovudina - Quando i FANS sono somministrati con zidovudina, aumenta il rischio di tossicità ematica; c'è evidenza di aumentato rischio di ematrosi ed ematoma negli emofiliaci HIV (+) in trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene.

4.6 Gravidanza ed Allattamento

Gravidanza

Non ci sono informazioni sull'uso di aceclofenac in gravidanza. L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico. Gli studi negli animali non mostrano evidenza di teratogenesi nel ratto, sebbene l'esposizione sistemica fosse bassa, e nel coniglio; il trattamento con aceclofenac (10 mg/kg/die) ha provocato una serie di alterazioni morfologiche in alcuni feti. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a: - tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso nell'utero e possibile persistente ipertensione polmonare nei neonati); - disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios. La madre e il neonato alla fine della gravidanza a: - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse; - inibizione del tono dell'utero e delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio. Conseguentemente, aceclofenac è controindicato nel terzo trimestre della gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Se aceclofenac è usato nelle donne in cerca di concepimento o durante il primo o secondo trimestre della gravidanza, la dose deve essere la più bassa possibile e la durata del trattamento la più breve possibile.

Allattamento

Al momento non è noto se aceclofenac venga escreto nel latte materno e non è stato rilevato passaggio di aceclofenac marcato (C14) nel latte dei ratti in allattamento. L'uso di aceclofenac deve tuttavia essere evitato in gravidanza e durante l'allattamento a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il possibile rischio per il feto.



MedDra SOC	Comuni (>1/100, <1/10)	Non comuni (> 1/1.000, <1/100)	Rare (>10.000, <1/1.000)	Molto rare / segnalazioni isolate (<1/10.000)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia	Depressione del midollo osseo Granulocitopenia Trombocitopenia Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica (incluso shock) Ipersensibilità	
Disturbi psichiatrici				Depressione Sogni anomali Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Capogiri			Parestesia Sonnolenza Mal di testa Alterazioni del gusto
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Vertigini
Patologie cardiache			Scompenso cardiaco	Palpitazioni
Patologie vascolari			Iperensione	Rossore Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Dispepsia Dolore addominale Nausea Diarrea	Flatulenza Gastrite Costipazione Vomito Ulcere boccali	Melena Ematemesi	Stomatite Emorragia gastrointestinale Perforazione intestinale Aggravamento di Crohn e della Colite ulcerosa Pancreatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito Rash Dermatite Orticaria	Edema del viso	Porpora, Esantema Gravi reazioni mucocutanee Dermatite bollosa Sindrome di Stevens-Johnson Necrosi tossica epidermica
Alterazioni renali e delle vie urinarie				Sindrome nefrosica Insufficienza renale
Patologie epatobiliari				Lesioni epatiche (inclusa epatite)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Edema Affaticamento
Esami diagnostici	Incremento enzimi epatici	Incremento dell'urea nel sangue Incremento della creatinina sierica		Incremento della fosfatasi alcalina ematica Aumento di peso

Fertilità

Vedere paragrafo 4.4

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

Come avviene per altri FANS ed in pazienti particolarmente predisposti, la somministrazione di aceclofenac potrebbe dar luogo a capogiri, vertigini o ad altri disturbi nervosi centrali: di questo dovrebbero essere informati coloro che sono impegnati a guidare un veicolo o a utilizzare macchinari che richiedono integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali più comunemente segnalati sono i disturbi gastrointestinali. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). Dopo somministrazione di aceclofenac sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente sono state osservate gastriti. Sono stati segnalati disturbi dermatologici, inclusi prurito e rash, reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica (molto raramente). Sono stati segnalati anomali livelli degli enzimi epatici; raramente è stato riportato innalzamento dei livelli di creatinina sierica. Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono state riportate in associazione al trattamento con FANS. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4). Nella seguente tabella le reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e nell'esperienza post-registrativa con AIRTAL sono riportate e raggruppate secondo la classificazione sistemica e d'organo (SOC) e per frequenza. Vedere paragrafi 4.4 e 4.5

4.9 Sovradosaggio

Attualmente non sono disponibili informazioni relative al quadro clinico derivante da sovradosaggio con AIRTAL. Pertanto le misure terapeutiche da adottare sono quelle comunemente impiegate in caso di avvelenamento acuto da FANS: - l'assorbimento deve essere impedito non appena possibile per mezzo di lavanda gastrica e trattamento con carbone attivo; - trattamenti di sostegno e sintomatici dovrebbero essere adottati in caso di complicazioni (ipotensione, insufficienza renale, convulsioni, irritazione gastrointestinale e depressione respiratoria); - terapie specifiche, come diuresi forzata, dialisi o emoperfusione, non permettono di eliminare gli antinfiammatori non steroidei, a causa del loro elevato legame alle proteine plasmatiche e del loro notevole metabolismo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica

Farmaco antinfiammatorio non-steroido e antireumatico, codice ATC M01AB16. Aceclofenac è un antinfiammatorio non-steroido, appartenente alla classe degli analoghi dell'acido fenilacetico. Negli studi condotti su differenti specie animali, aceclofenac ha mostrato in modelli sperimentali di infiammazione acuta e cronica un'attività analgesica ed antinfiammatoria, in termini sia terapeutici sia di profilassi, simile a quella di indometacina e diclofenac. Il potere analgesico valutato su stati dolorosi indotti sperimentalmente da stimoli di diverso tipo è risultato confrontabile a quello di indometacina e diclofenac. Aceclofenac, nei modelli sperimentali utilizzati, è altresì risultato dotato di attività antipiretica. Non sono state riscontrate alterazioni funzionali a livello del sistema cardiovascolare, respiratorio e del sistema nervoso centrale. Gli effetti a livello renale sono paragonabili a quelli indotti da altri FANS.

Meccanismo d'azione

Aceclofenac è risultato un potente inibitore della cicloossigenasi, enzima che catalizza la conversione di acido arachidonico nei precursori delle prostaglandine e del trombossano.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

Assorbimento

Studi di farmacocinetica condotti in diverse specie animali (ratto, cane e scimmia) dimostrano che aceclofenac somministrato per via orale ed intramuscolare è rapidamente assorbito sotto forma di farmaco immodificato.

Distribuzione

Il picco plasmatico (C_{max}) viene raggiunto approssimativamente 2 ore (t_{max}) dopo l'assunzione orale del farmaco. La biodisponibilità è vicina al 100%. L'emivita plasmatica è di 4 ore. Dopo somministrazione ripetuta non è stato osservato accumulo a livello del compartimento plasmatico. Aceclofenac penetra elettivamente nel liquido sinoviale, dove le concentrazioni raggiungono circa il 57% dei livelli plasmatici.

Metabolismo

Aceclofenac e i suoi metaboliti hanno un'elevata affinità per le proteine plasmatiche (>99%). Aceclofenac è presente in circolo principalmente come farmaco immodificato.

Eliminazione

Circa i due terzi della dose somministrata vengono eliminati per via urinaria, principalmente sotto forma di idrossimetaboliti. Il profilo farmacocinetico di aceclofenac è sovrapponibile nell'adulto e nell'anziano.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati degli studi preclinici condotti con aceclofenac sono consistenti con quelli dei FANS. L'organo target principale è il tratto gastrointestinale. La tossicità di aceclofenac è stata valutata in differenti specie animali (topo, ratto, scimmia) usando diverse vie di somministrazione e adottando schemi di trattamento singolo e ripetuto. Tossicità acuta (DL50): topo e.v. 149-169 mg/kg, p.o. 211 mg/kg; ratto e.v. 94-137 mg/kg (maschi-femmine). Tossicità dopo somministrazione ripetuta (p.o.): ratto 4 settimane: assenza di tossicità fino a 3 mg/kg/die. Dopo trattamento ripetuto sono state riscontrate evidenze di tossicità gastrointestinale solo alle dosi più alte, che sono risultate nel ratto 3-6 volte, nella scimmia 5-10 volte superiori alla dose terapeutica nell'uomo. Tali effetti tossici sono risultati reversibili in entrambe le specie. Aceclofenac non ha mostrato attività mutagenica né cancerogena. Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici degli inibitori della sintesi delle prostaglandine oltre a quelle già riportate in altre parti di questo RCP (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Comprese rivestite - Cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, gliceril palmitostearato, povidone, ipromellosa, poliossietilene (40) stearato, titanio diossido.

Polvere per sospensione orale - sorbitolo (E420), saccarina sodica, aroma caramello, aroma panna, aroma latte, silice colloidale anidra, aspartame (E951), ipromellosa, titanio diossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

Comprese rivestite - 3 anni.

Polvere per sospensione orale - 4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Comprese rivestite - Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

Polvere per sospensione orale - Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

AIRTAL 100 mg compresse rivestite - 40 compresse: blister Al/Al

AIRTAL 100 mg compresse rivestite - 10 compresse: blister Al/Al

AIRTAL 100 mg polvere per sospensione orale - 30 bustine: bustine di carta alluminio/polietilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almirall S.p.A.

Via Messina, 38 - Torre C

20154 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

40 compresse rivestite 100 mg AIC n° 032773020

10 compresse rivestite 100 mg AIC n° 032773069

30 bustine polvere per sospensione orale 100 mg AIC n° 032773032

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 Luglio 2000

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2010



LA PAROLA AL RADIOLOGO

A cura del dott. Carlo Faletti
Resp. Traumatologia dello Sport - SIRM - Radiologia Muscolo-Scheletrica.

Elastosonografia “real-time” dell’aponeurosi plantare. Confronto tra volontari sani e pazienti affetti da fascite plantare.

Davide Orlandi¹, Luca Maria Sconfienza², Enzo Silvestri³

¹Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Università degli Studi di Genova, Genova; ²Servizio di radiologia, IRCCS Policlinico San Donato – Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, San Donato Milanese, Milano; ³S.C. di radiologia, Ospedale Evangelico Internazionale, Genova

Introduzione

La fascite plantare coinvolge la fascia plantare con o senza coinvolgimento delle strutture perifasciali ed è considerata la più comune causa di dolore riferito al margine inferiore del calcagno e che si irradia alla superficie plantare delle articolazioni metatarso-falangee⁽¹⁾. La fascite plantare interessa una popolazione sostanzialmente omogenea per sesso, d'età compresa tra i 40 e i 60 anni.

I soggetti maggiormente colpiti da questa patologia sono gli obesi e gli sportivi (tennis, danza, pallacanestro).

La diagnosi di fascite plantare è generalmente clinica, tuttavia la risonanza magnetica (RM) e l'esame ecografico (US) sono usati frequentemente per confermare il sospetto diagnostico e per fornire una stima della severità di questa condizione⁽²⁻⁵⁾.

L'elastosonografia “real-time” è una tecnica ecografica recentemente sviluppata, che permette la valutazione in vivo delle proprietà meccaniche dei tessuti, consentendo la misurazione delle variazioni del segnale ecografico nativo prima e dopo l'applicazione di una stimolazione meccanica⁽⁶⁾.

L'utilità dell'elastosonografia “real-time” nell'esame del sistema muscolo-scheletrico è stata dimostrata da un voluminoso numero di articoli, compresi studi sulle alterazioni degenerative del tendine di Achille⁽⁶⁻⁹⁾, epicondilitte laterale⁽¹⁰⁾, e diverse condizioni reumatologiche⁽¹¹⁻¹³⁾.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la fattibilità e l'efficacia dell'esame elastosonografico “real-time” nella valutazione della fascia plantare in pazienti affetti da fascite plantare e in soggetti volontari sani di controllo.

Materiali e metodi

Popolazione di studio

I pazienti con dolore al tallone in sede plantare sono stati inviati al nostro reparto da medici sportivi, chirurghi ortopedici e medici di medicina generale per la conferma ecografica di fascite plantare. I criteri di inclusione sono stati: dolore localizzato all'inserzione della fascia plantare sul tubercolo mediale del calcagno e aggravato dalla pressione manuale, con peggioramento del dolore al risveglio al mattino o dopo un periodo di riposo; più di 6 mesi di durata del dolore; un punteggio maggiore di 4 su una scala analogica visiva (VAS) con scala da zero a 10⁽¹⁴⁾ e un test di Windlass positivo (esacerbazione del dolore in estensione massima delle dita del piede)^(2,15).

I soggetti di controllo sono stati reclutati tra il personale ospedaliero e tra i pazienti giunti al reparto di radiologia per esami ecografici delle varie regioni anatomiche, fatta eccezione per gli arti inferiori. Tutti i soggetti di controllo inclusi nello studio non avevano mai riportato episodi di dolore al tallone nel passato.

Sia per i pazienti sia per i soggetti di controllo, le persone che hanno riportato lesioni importanti del piede e della caviglia e quelli che hanno ricevuto trattamenti conservativi o precedenti terapie locali (stretching, iniezioni di steroidi, terapia extracorporea ad onde d'urto e ionoforesi) sono stati esclusi dallo studio.

Inoltre, gli individui che hanno riportato una storia di malattie reumatiche o altri sintomi e segni clinici suggestivi di spondiloartriti sieronegative⁽¹⁶⁾ sono stati esclusi.

Tra il gennaio 2010 e il luglio 2011 sono stati esaminati 80 piedi di 80 pazienti consecutivi con diagnosi clinica di fascite plantare (età media ±

deviazione standard, 46,3 anni ± 8,7, range 29-63 anni).

Durante lo stesso arco temporale, sono stati esaminati 50 piedi di 50 volontari asintomatici (età media 44,3 anni ± 8,0, range 31-61 anni).

Esame ecografico B-Mode

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad esame ecografico B-Mode della fascia plantare utilizzando una apparecchiatura ecografica dotata di trasduttore lineare a banda larga da 13-6 (MyLab 70 Sistema XVG, Esaote, Genova, Italia), secondo le linee guida emanate dalla Società Europea di Radiologia Muscoloscheletrica⁽¹⁷⁾.

Gli individui sono stati fatti accomodare proni sul lettino ecografico con il piede sospeso sul bordo. L'esame ecografico è stato eseguito da un operatore tenuto all'oscuro riguardo la storia cli-

nica e i sintomi del paziente. È stata eseguita una valutazione approfondita della fascia plantare e in seguito sono state registrate due immagini su un asse ecografico parallelo alla fascia plantare, la prima sul versante laterale e la seconda su quello mediale dell'inserzione calcaneare della fascia.

L'operatore ha inoltre misurato lo spessore massimo della fascia a livello dell'entesi calcaneale, indipendentemente dalla sua posizione. Le immagini sono state poi memorizzate su un disco.

Valutazione elastosonografica real-time

Dopo la valutazione convenzionale con ecografia B-Mode lo stesso operatore ha poi eseguito anche l'indagine elastosonografica della fascia plantare utilizzando la stessa apparecchiatura ecografica. Gli elastogrammi sono stati otte-

nuti utilizzando le stesse impostazioni per tutti gli esami eseguiti^(9,18) e posizionando la sonda con lo stesso orientamento descritto per la valutazione B-mode. La forza applicata alla sonda è stata regolata opportunamente, secondo l'indicatore visivo dello schermo video, che mostrava la deformazione ottimale della regione di interesse; questo indicatore ha una scala di sei livelli e una compressione accettabile si ottiene dai livelli 4-6. Utilizzando il metodo descritto da De Zordo et al⁽⁷⁾, ciascuna valutazione è stata ripetuta con diversi cicli di compressione e rilassamento dell'area di esposizione (almeno tre cicli di compressione-decompressione) fino a quando i risultati sono apparsi riproducibile per lo stesso osservatore.

Il sistema ecografico fornisce nell'elastogramma una scala di colori, in cui blu corrisponde al tessuto più elastico e

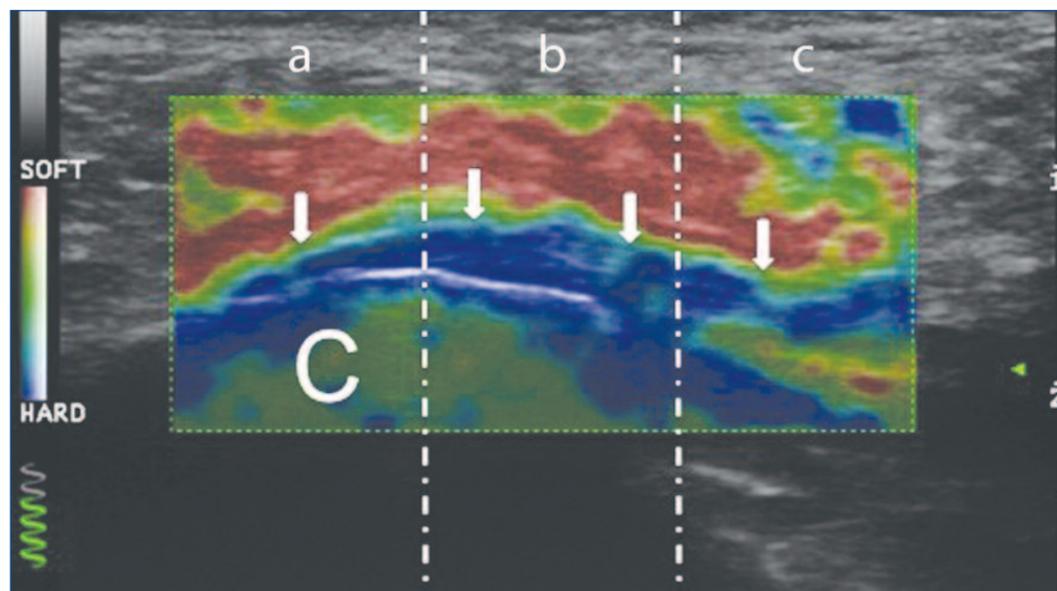


Figura 1 - Immagine in asse lungo della porzione mediale della fascia plantare in un controllo sano. L'immagine elastosonografica “real-time” mostra una omogenea elasticità della fascia plantare (freccia), indicata da un colore blu sostanzialmente omogeneo. Le linee verticali punteggiate e tratteggiate indicano la suddivisione della fascia plantare in sezioni prossimale (a), intermedia (b), e distale (c) ai fini dell'analisi semiquantitativa. C = calcagno.

rosso al tessuto meno elastico, con verde come valore intermedio. L'operatore ha quindi registrato due immagini, la prima sul versante laterale e la seconda sul versante mediale della fascia. Le immagini sono state poi memorizzate su un disco.

Analisi delle immagini

Due radiologi con 6 e 20 anni di esperienza in ecografia muscoloscheletrica hanno refertato separatamente le immagini ottenute in cieco riguardo i sintomi individuali e le storie cliniche. Per ogni immagine ecografica B-Mode, ciascun radiologo ha rilevato la presenza o l'assenza di ispessimento fasciale (definito come uno spessore massimo fasciale anteroposteriore di almeno 4,5 mm)⁽²⁾, aree focali ipoecogene con perdita di pattern fibrillare, e offuscamento della superficie e del margine profondo della fascia⁽⁴⁾.

Le immagini ecografiche sono state considerate positive per fascite plantare quando sono stati trovati almeno due di questi reperti ecografici^(4,19).

Per l'analisi degli elastogrammi, ognuno di questi è stato diviso in tre segmenti (Fig. 1): prossimale, intermedia e distale. Così facendo, ad ogni individuo corrispondevano sei segmenti elastosonografici (tre segmenti per ciascuna delle due scansioni longitudinali mediale e laterale).

Per ogni segmento di fascia plantare è stato valutato il colore predominante, convertendo la mappa di colori in una scala semiquantitativa in cui blu ha un valore di 1, verde ha un valore di 2, e rosso ha un valore di 3.

Ad ogni individuo corrispondeva quindi un punteggio elastosonografico totale compreso tra 6 (sei segmenti x punteggio di 1) a 18 (sei segmenti x punteggio di 3).

Analisi Statistica

La riproducibilità interosservatore nella valutazione delle immagini elastosonografiche è stata valutata utilizzando il test κ di Cohen. La presenza o assenza all'ecografia B-mode di ispessimento fasciale, ecostruttura ipoecogena, e la sfocatura dei margini della fascia nei pazienti è stata confrontata con quella dei soggetti di controllo utilizzando il test esatto di Fisher.

La correlazione tra reperti ecografici B-mode e punteggio VAS è stata calcolata utilizzando la correlazione di Spearman. Il punteggio elastosonografico medio nei pazienti è stato confrontato con quello dei soggetti di controllo per ciascun settore e per l'intera fascia utilizzando il test U Mann-Whitney.

La correlazione tra ecografia convenzionale ed elastosonografia allo scopo di facilitare la diagnosi di fascite è stata calcolata utilizzando la correlazione di Spearman. Considerando la diagnosi clinica come standard di riferimento per la fascite plantare, sono state calcolate la sensibilità, la specificità, la precisione, il valore predittivo positivo e negativo dell'ecografia convenzionale e dell'elastosonografia.

I valori di precisione sono stati confrontati utilizzando il test McNemar. Un valore P inferiore a 0,05 è stato considerato indicativo di una differenza statisticamente significativa.

Risultati

Nei pazienti con fascite plantare il punteggio medio VAS è stato di 6 (25° percentile, 5; 75° percentile, 6).

L'ecografia B-mode ha dimostrato che un numero significativamente maggiore di pazienti rispetto ai soggetti di controllo presentava i seguenti aspetti ecografici ($p < 0,001$ per tutti): ispessimento fasciale (gruppo dei pazienti, 73 su 80 [91%], gruppo di controllo, 4 su 50 [8%]), ecostruttura ipoecogena (gruppo dei pazienti, 64 su 80 [80%], gruppo di controllo, 6 su 50 [12%]), e la sfocatura dei margini della fascia (gruppo dei pazienti, 57 su 80 [71%], gruppo di controllo, 6 su 50 [12%]).

Una correlazione statisticamente significativa con il punteggio VAS è stata dimostrata per lo spessore fasciale ($r = 0,475$, $p < 0,001$) e per l'ecostruttura ipoecogena ($r = 0,543$, $p < 0,001$) ma non per l'offuscamento dei margini fasciali ($r = 0,184$, $P = 0,1$).

I risultati elastosonografici indicano che le fasce plantari dei pazienti con fascite plantare (punteggio medio 11, 25° percentile, 10, 75° percentile, 12) sono meno elastiche rispetto ai soggetti di controllo (punteggio medio, 7; 25° percentile, 6, 75° percentile, 7,25) ($P < 0,001$).

La riproducibilità inter-osservatore osservata nelle valutazioni elastosonografiche eseguite dai due operatori con maggiore e minore esperienza è risultata compresa tra "sostanziale" e "quasi perfetta" sia valutando i pazienti con fascite plantare (punteggio elastosonografico medio di 11 per entrambi gli osservatori, con un 25° percentile di 10 e un 75° percentile di 12; $\kappa = 0,80$) sia i soggetti di controllo (punteggio elastosonografico medio di 7 per entrambi gli osservatori, con un 25° percentile di 6 e un 75° percentile del 7,25; $\kappa = 0,88$).

È stata dimostrata una elevata correlazione anche tra il punteggio VAS e il punteggio elastosonografico ($r = 0,851$, $p < 0,001$).

Considerando la diagnosi clinica come standard di riferimento nella diagnosi di fascite plantare, l'uso dell'elastosonografia "real-time" ha aumentato significativamente l'accuratezza diagnostica del B-mode dal 90,0% al 95,4% ($p = 0,016$). I risultati di ecografia B-mode, elastosonografia e gli indici di performance diagnostica sono riportati in Tabella 1.

Le figure 1-3 mostrano i principali patterns elastosonografici osservati in questo studio.

Discussione

La nostra esperienza ha dimostrato che l'uso dell'elastosonografia "real-time" aumenta le prestazioni diagnostiche dell'ecografia B-mode e può anche essere utile in alcuni casi in cui i risultati ecografici sono inconcludenti.

I risultati ottenuti confermano come l'ecografia convenzionale sia in grado di dimostrare sintomi specifici di fascite plantare.

Di questi, l'ispessimento fasciale e l'ecostruttura ipoecogena sono probabilmente più indicativi di fascite plantare rispetto alla sfocatura dei margini fasciali, che appare il reperto meno riproducibile⁽¹⁹⁾.

	ECOGRAFIA	ELASTOSONOGRAFIA	DIFFERENZA ASSOLUTA O INCREMENTO PERCENTUALE
Falsi negativi	5/80 (6.2%)	3/80 (3.7%)	-2
Veri positivi	75/80 (93.8%)	77/80 (96.3%)	+2
Falsi positivi	8/50 (16.0%)	3/50 (6.0%)	-5
Veri negativi	42/50 (84.0%)	47/50 (94.0%)	+5
Sensibilità	75/80 93.8% [85.9%-97.6%]	77/80 96.3% [89.1%-99.1%]	+2.5%
Specificità	42/50 84.0% [70.9%-92.8%]	47/50 94.0% [83.5%-98.8%]	+10.0%
Accuratezza	117/130 90.0% [83.5%-94.6%]	124/130 95.4% [90.2%-98.3%]	+5.4% *
Valore predittivo positivo	75/83 90.4% [81.9%-95.8%]	77/80 96.3% [89.4%-99.2%]	+6.2%
Valore predittivo negativo	42/47 89.4% [76.9%-96.5%]	47/50 94.0% [83.5%-98.8%]	+0.6%

Tabella 1 - Indici di performance diagnostica dell'esame ecografico B-mode e dell'elastosonografia "real-time". Dati riportati in percentuale con numeratore e denominatore (parentesi tonde) e intervallo di confidenza al 95% (parentesi quadre). * $P = 0,016$ (McNemar test).

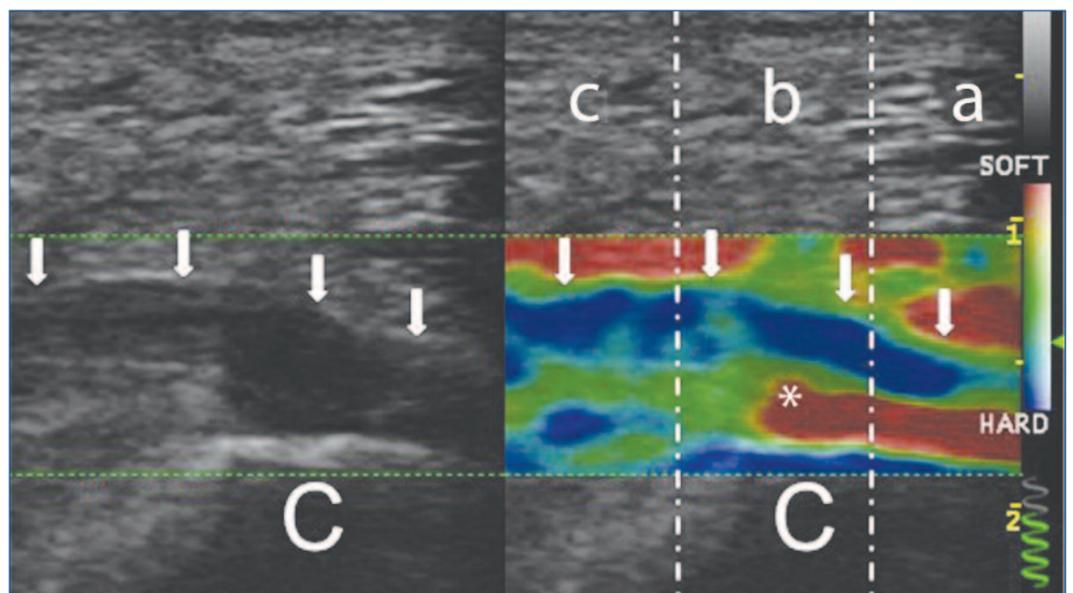


Figura 2 - Immagine in asse lungo della porzione mediale della fascia plantare in un paziente sintomatico di 53 anni. L'immagine ecografica B-mode (a sinistra) mostra una fascia ispessita e ipoecogena, con bordi sfumati (freccie). L'immagine elastosonografica "real-time" (a destra) mostra una ampia alterazione di elasticità della fascia plantare (*), per lo più indicata dal colore rosso in sede profonda inserzionale. Le linee verticali punteggiate e tratteggiate indicano la suddivisione della fascia plantare in sezioni ai fini dell'analisi semiquantitativa. C = calcagno.

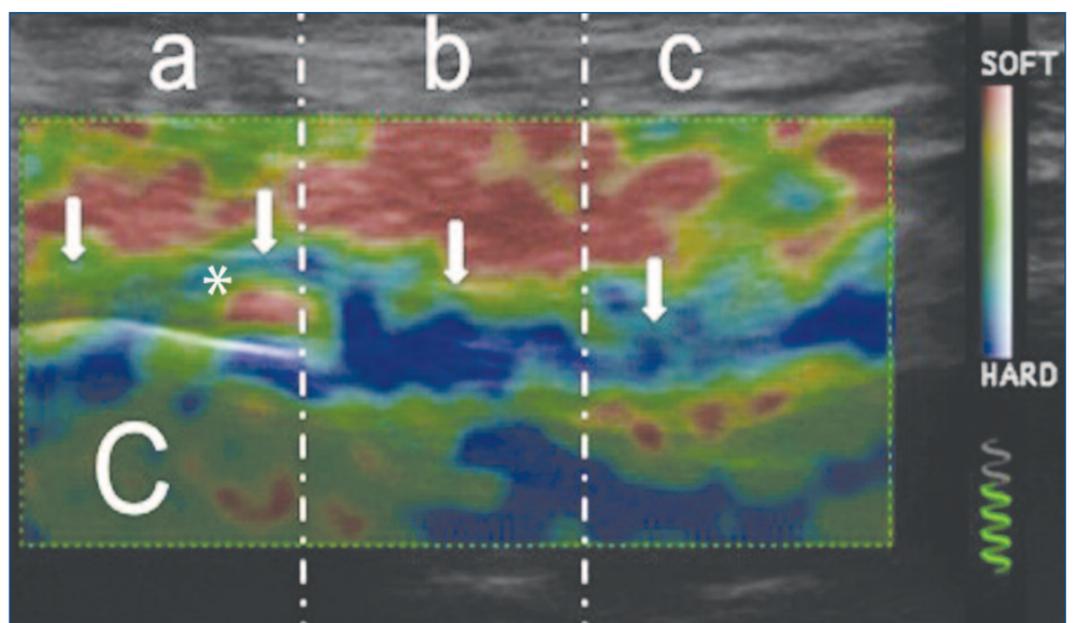


Figura 3 - Immagine in asse lungo della porzione mediale della fascia plantare in un paziente sintomatico di 36 anni. Pur in assenza di evidenti alterazioni all'ecografia convenzionale, l'elastosonografia "real-time" mostra la presenza di una regione focale di alterata elasticità (*). C = calcagno.

L'elastasonografia "real-time" è stata testata precedentemente per la valutazione di tendini⁽⁶⁻¹⁰⁾, che contengono fibre collagene elastiche ed hanno proprietà simili a quelle della fascia plantare⁽²⁰⁾. Questa metodica può rilevare la perdita di elasticità dei tessuti fasciali e, per questo motivo, si preferisce utilizzare i termini "più e meno elastico" piuttosto che "soft e hard" per descrivere i risultati elastosonografici⁽⁶⁾.

I nostri dati confermano su un ampio campione i risultati di recenti pubblicazioni⁽¹⁴⁾, dimostrando che le fasce plantari di pazienti affetti da fascite plantare sono significativamente meno elastiche rispetto a quelli dei soggetti di controllo sani.

Il riscontro di un punteggio elastosonografico maggiore nei pazienti affetti da fascite plantare rispetto ai controlli sani suggerisce che un punteggio di 9 possa rappresentare una soglia per la diagnosi.

Nella maggior parte dei pazienti con fascite plantare è stato diagnosticato almeno un segmento valutato con un punteggio di 3 e almeno un altro segmento con un punteggio di 2 oppure tre segmenti con un punteggio di 2.

L'elastasonografia ha permesso anche un'altra importante osservazione, dimostrando significative alterazioni di elasticità della fascia plantare in due pazienti sintomatici in cui i reperti ecografici B-mode erano normali.

Si può quindi ipotizzare che l'elastasonografia "real-time" permetta di identificare modeste alterazioni di elasticità prima che queste si traducano in altera-

zioni ecograficamente apprezzabili. Un'altra spiegazione di questa osservazione è che la durata della malattia possa aver influito sull'elasticità fasciale. Tuttavia, il piccolo numero di pazienti in cui abbiamo rilevato questa discrepanza e l'assenza di dati relativi alla durata della malattia non consentono di trarre conclusioni affidabili in questo senso. A questo scopo, un futuro approfondimento mediante valutazione in risonanza magnetica (RM) potrebbe essere di aiuto.

Riguardo alla refertazione delle immagini elastosonografiche acquisite da un terzo operatore, emerge una buona riproducibilità interosservatore tra i due lettori con diversi livelli di esperienza. Un limite del nostro approccio è che non esistono dati circa la riproducibilità di acquisizione dell'esame elastosonografico "real-time". Tuttavia, la presenza di un indicatore visivo sullo schermo video che mostra quando viene raggiunta la compressione ottimale rende l'acquisizione alquanto affidabile.

Integrandosi efficacemente con l'esame ecografico B-mode, l'elastasonografia real-time ha mostrato un significativo incremento di accuratezza rispetto alla sola ecografia convenzionale.

Bisogna sottolineare che l'elastasonografia non deve essere considerata come modalità di imaging "stand-alone" ma unicamente in aggiunta al B-mode, simile all'uso del color o power Doppler in altre situazioni cliniche. Per tali ragioni, diversamente da altri studi precedentemente pubblicati, non è stata

eseguita una valutazione separata in cieco di ecografia B-mode e elastosonografia real-time^(10,14).

I risultati statistici ottenuti dimostrano che il punteggio elastosonografico totale dei pazienti affetti da fascite plantare è associato con il dolore al tallone, così come precedentemente dimostrato per il dolore localizzato all'epicondilo laterale nell'epicondilitis laterale⁽¹⁰⁾.

Nel presente lavoro devono essere prese in considerazione diverse limitazioni. In primo luogo, i pazienti e soggetti di controllo non sono stati abbinati singolarmente per età e sesso.

Tuttavia, non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi in termini di età e di distribuzione del sesso. In secondo luogo non è stato possibile ottenere nessuna conferma istologica dei reperti ecografici ed elastosonografici rilevati.

Questo sembra essere un problema rilevante, poiché i risultati istologici potrebbero rappresentare uno standard di riferimento per i risultati elastosonografici⁽¹⁴⁾. Terzo, non è stata valutata l'influenza della dimensione dell'area di riferimento nella valutazione di elasticità fasciale.

Diverse dimensioni dell'area di riferimento potrebbero quindi produrre risultati molto dissimili⁽²¹⁾.

Tuttavia, le stesse impostazioni sono state utilizzate sia per i pazienti sia per i soggetti di controllo, rendendo il confronto affidabile.

Infine, abbiamo confrontato i pazienti con una diagnosi clinica di fascite plantare (con un punteggio VAS di più di 4)

e soggetti sani di controllo, senza includere quelli con condizioni cliniche borderline o malattie supplementari da considerare in termini di diagnosi differenziale.

In conclusione, l'elastasonografia "real-time" è uno strumento prezioso nella diagnosi di fascite plantare, in quanto

aumenta l'accuratezza diagnostica dell'ecografia B-mode e può anche essere utile nei pazienti sintomatici in cui i reperti ecografici tradizionali sono inconcludenti. Successivi studi, compresi quelli di correlazione istopatologica, appaiono necessari per confermare i nostri risultati. ■

Bibliografia

1. DeMaio M, Paine R, Mangine RE, Drez D Jr. Plantar fasciitis. *Orthopedics* 1993;16(10):1153-1163.
2. McNally EG, Shetty S. Plantar fascia: imaging diagnosis and guided treatment. *Semin Musculoskelet Radiol* 2010;14(3):334-343.
3. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Kakitsubata Y, et al. Plantar fasciitis and fascial rupture: MR imaging findings in 26 patients supplemented with anatomic data in cadavers. *RadioGraphics* 2000;20(Spec No):S181-S197.
4. Bianchi S, Martinoli C. Plantar hindfoot and midfoot. In: Bianchi S, Martinoli C, eds. *Ultrasound of the musculoskeletal system*. Milan, Italy: Springer Verlag, 2009; 863-865.
5. Klausner AS, Tagliafico A, Allen GM, et al. Clinical indications for musculoskeletal ultrasound: a Delphi-based consensus paper of the European Society of Musculoskeletal Radiology. *Eur Radiol* 2012;22(5):1140-1148.
6. Sconfienza LM, Silvestri E, Cimmino MA. Sonoelastography in the evaluation of painful Achilles tendon in amateur athletes. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(3):373-378.
7. De Zordo T, Fink C, Feuchtnr GM, Smekal V, Reindl M, Klausner AS. Real-time sonoelastography findings in healthy Achilles tendons. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(2):W134-W138.
8. De Zordo T, Chhem R, Smekal V, et al. Real-time sonoelastography: findings in patients with symptomatic Achilles tendons and comparison to healthy volunteers. *Ultraschall Med* 2010;31(4):394-400.
9. Drakonaki EE, Allen GM, Wilson DJ. Real-time ultrasound elastography of the normal Achilles tendon: reproducibility and pattern description. *Clin Radiol* 2009;64(12):1196-1202.
10. De Zordo T, Lill SR, Fink C, et al. Real-time sonoelastography of lateral epicondylitis: comparison of findings between patients and healthy volunteers. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(1):180-185.
11. Sconfienza LM, Silvestri E, Bartolini B, Garlaschi G, Cimmino MA. Sonoelastography may help in the differential diagnosis between rheumatoid nodules and tophi. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(1):144-145.
12. Silvestri E, Garlaschi G, Bartolini B, et al. Sonoelastography can help in the localization of soft tissue damage in polymyalgia rheumatica (PMR). *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(5):796.
13. Iagnocco A, Kaloudi O, Perella C, et al. Ultrasound elastography assessment of skin involvement in systemic sclerosis: lights and shadows. *J Rheumatol* 2010;37(8):1688-1691.
14. Wu CH, Chang KV, Miao S, Chen WS, Wang TG. Sonoelastography of the plantar fascia. *Radiology* 2011;259(2):502-507.
15. Bartold SJ. The plantar fascia as a source of pain—biomechanics, presentation and treatment. *J Bodyw Mov Ther* 2004;8(3):214-226.
16. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-2673.
17. Martinoli C. Musculoskeletal ultrasound: technical guidelines. *Insights Imaging* 2010;1(3):99-141.
18. Havre RF, Elde E, Gilja OH, et al. Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations. *Ultrasound Med Biol* 2008;34(10):1638-1650.
19. Akfirat M, Sen C, Günes T. Ultrasonographic appearance of the plantar fasciitis. *Clin Imaging* 2003;27(5):353-357.
20. Hicks JH. The mechanics of the foot. II. The plantar aponeurosis and the arch. *J Anat* 1954; 88(1):25-30.
21. Havre RF, Waage JR, Gilja OH, Odegaard S, Nesje LB. Real-time elastography: strain ratio measurements are influenced by the position of the reference area. *Ultraschall Med* 2011 Jun 10. doi:10.1055/s-0031-1273247. [Epub ahead of print]
22. Sconfienza LM, Orlandi D, Cimmino MA, Silvestri E. A few considerations on "Sonoelastography of the plantar fascia." *Radiology* 2011;261(3):995-996.

3-5 October 2013

For further information
www.isiat.it

MAIN TOPICS

New approaches for IA therapy

Pain management

Therapies in comparison

The role of imaging in intra-articular therapy

Hyaluronic Acid, new trends

Practical courses for ultrasound-guided intra-articular injections: hand, shoulder, sacroiliac, hip, knee, ankle

FACULTY

Congress Chairman
A. Migliore - Italy

Scientific Secretariat
E. Bizzi - Italy

Local Committee
J. Gratacos - Spain
R. Mirapeix - Spain
I. Moller - Spain
C. Orellana - Spain

Congress Co-Chairman
S. Tormenta - Italy

Scientific board

G. Boni - Italy
J. F. Blanco - Spain
A. J. Boon - USA

X. Chevalier - France
S. Colen - Belgium
D. Diracoglu - Turkey

C. H. Evans - USA
G. Herrero-Beaumont - Spain
L. M. Sconfienza - Italy

Organizing Secretariat: ITALY

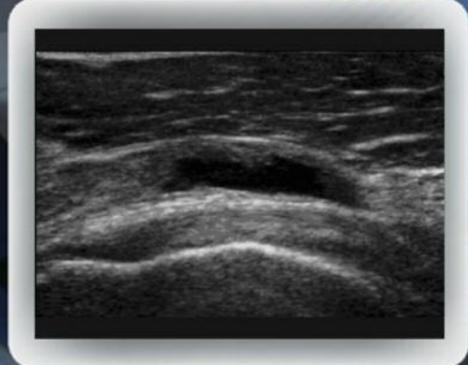
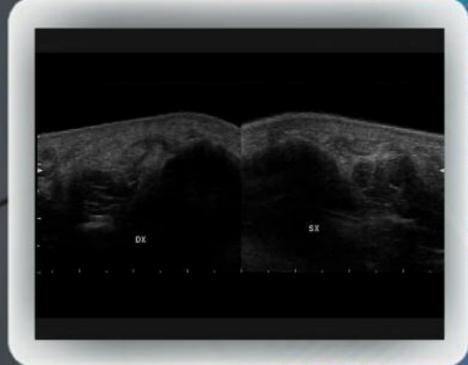
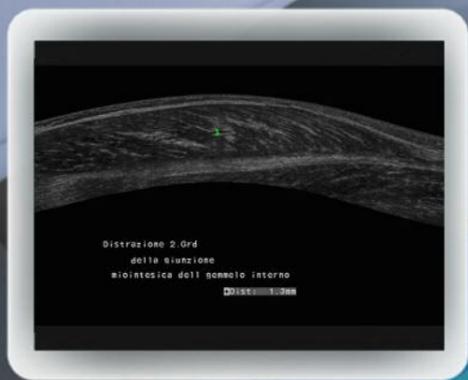
dynamicom srl
Valentina Arena - Fiorella Mortara
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
Tel. (+39) 02 89693762
Fax (+39) 02 201176
arena@dynamiccommunications.it
mortara@dynamiccommunications.it

SPAIN

dynamicom
Elena Lagalante
c/ Moià 1, 6^a 1^a
08006 Barcelona
Tel.: (+34) 607 260 684
Fax: (+34) 93 212 09 70
lagalante@dynamiccomsalud.es

OTHER COUNTRIES

LT3 SUIJSSE LT3 SUIJSSE Sagl
Rubina Matoso
Via Bossi, 50 - 6830 Chiasso (CH)
Tel. (+41) 91 682 67 88
Fax. (+41) 91 695 50 85
rubina.matoso@lt3suisse.ch



prosound

Ultimate Compounding Technologies

ALOKA, nella sua continua evoluzione in campo ecografico, ha creato le nuove piattaforme ecografiche **ProSound alpha 10** e **alpha 7**, basate su innovative tecnologie che aiutano l'accuratezza e l'efficienza diagnostica.

Le pionieristiche conquiste di ALOKA nei sistemi diagnostici ad ultrasuoni, come anche la notevole esperienza e capacità tecnologica in questo campo, sono state caldamente acclamate da molti medici esperti, consentendole di guadagnare una fiducia senza pari in molti modi attraverso le funzioni user-friendly dei suoi prodotti, come le sonde ultrasonore multifunzione che forniscono immagini più nitide.

ProSound rappresenta il marchio di apparecchiature ecografiche che utilizza le migliori tecnologie sviluppate da ALOKA per offrire maggiore efficacia e precisione nelle diagnosi, richieste sia dai pazienti che dai medici, al mondo d'oggi.

Tra le tecnologie presenti:

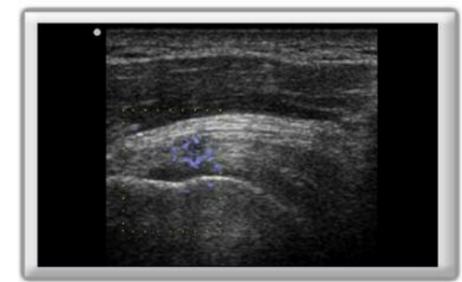
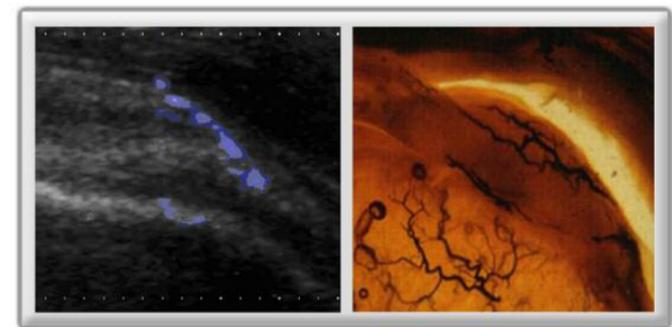
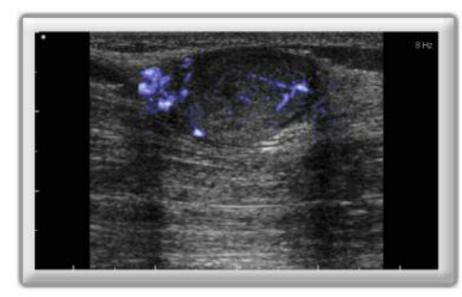
◆ Il Generatore di Impulso CPWG costruisce gli impulsi specifici per ogni target ecografico in ogni modalità di lavoro. Tramite la banda di trasmissione del Compound Impulse Transmission, permette di ottenere una maggiore sensibilità, migliore risoluzione spaziale, migliore penetrazione e uniformità delle immagini.



◆ Sonde HST+ a matrice, con tecnologia a larga banda, trasmissione e ricezione in multifrequenza. Caratterizzate dalla innovativa doppia focalizzazione e aumentata uniformità di immagine combinata con l'eccellente capacità di penetrazione.

◆ Tecnologia Harmonic Echo Tissutale e di Contrasto con basso/medio/alto indice meccanico. Tecniche di filtraggio e sottrazione d'impulso con tecnologia Broadband Harmonic.

◆ **eFLOW** - Innovativa tecnologia di imaging vascolare ad altissima sensibilità di rilevazione di flussi, sia a bassissima velocità che ad alta dinamica. Il sistema si avvale di innovative tecniche di rilevazione dei flussi, come il filtro MTI (Movement Target Indicator) per il riconoscimento della fase del segnale ricevuto per la rilevazione della presenza di flussi anche a bassissime velocità. Questa tecnologia, anziché avvalersi dello shift di frequenza dei sistemi Doppler, utilizza queste nuove tecniche di rilevazione che garantiscono altissima risoluzione spaziale mantenendo la risoluzione temporale a livelli alti. L'elevata sensibilità e risoluzione rende la tecnica eFlow ideale per lo studio delle patologie muscolo-tendinee traumatiche e degenerative ed anche tumorali e flogistiche.



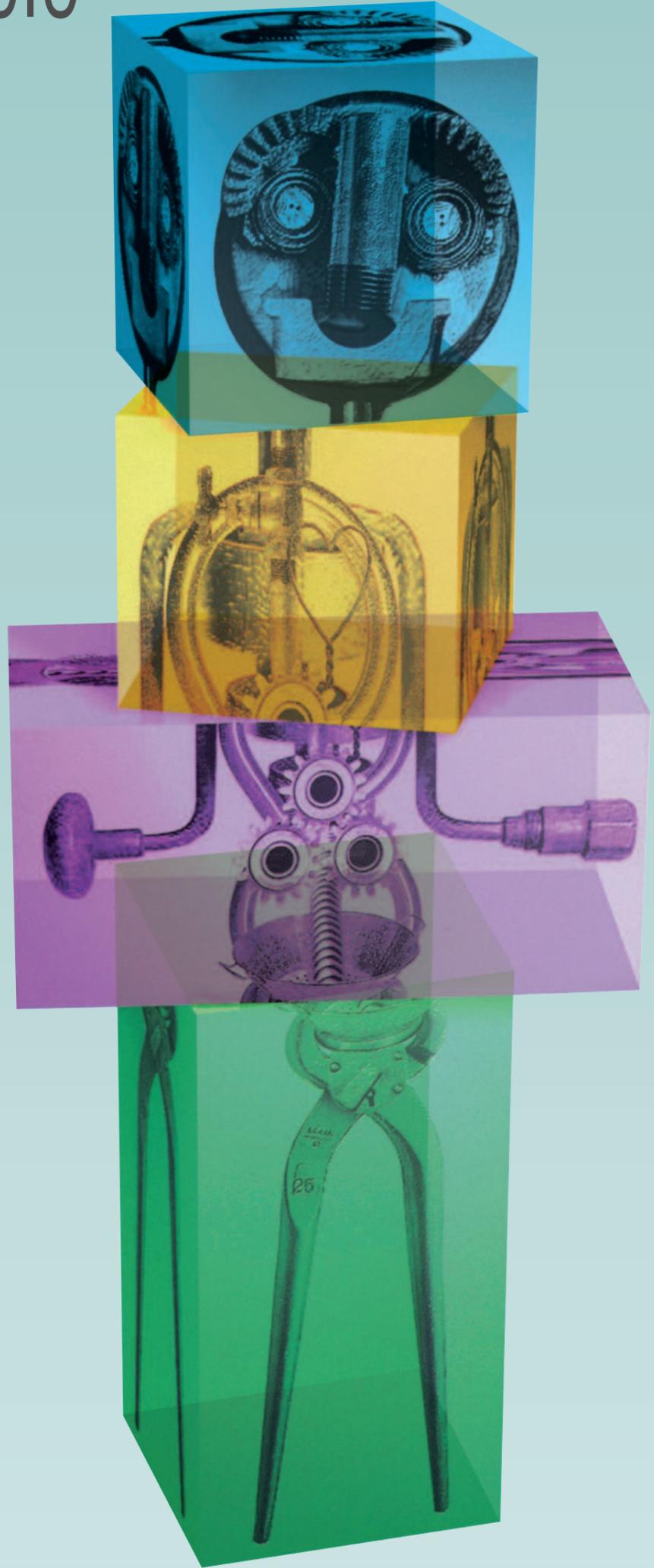
"Lo studio della microvascolarizzazione dell'area inserzionale tendinea con macchine ad alta sensibilità ha dimostrato essere spesso risolutiva nello studio delle entesiti, tipo quella da impingement di spalla"

C. Faletti - Dip. Diagnostica per Immagini, A.O. CTO-Maria Adelaide, Torino

Si ringrazia il Dipartimento di Diagnostica per Immagini, dell'Azienda Ospedaliera CTO-Maria Adelaide di Torino per la gentile concessione delle immagini ecografiche

Pantopan[®]

A02BC02 Pantoprazolo



Pantopan® 20 mg

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantopan 20 mg compresse gastroresistenti.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa gastroresistente contiene 20 mg di pantoprazolo (come sale sodico sesquidrato). *Eccipienti.* Per la lista completa egli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti (compresse). Compresse gialle, ovali, biconvesse, rivestite con film, marcate "P20" con inchiostro marrone su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti e adolescenti di 12 anni o più. Trattamento della malattia sintomatica 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 necessitino 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, ma devono essere deglutite intere con un po' d'acqua, un'ora prima di un pasto.

Posologia raccomandata

Adulti e adolescenti di 12 anni o più. Trattamento della malattia sintomatica da reflusso gastroesofageo. La posologia raccomandata è di una compressa gastroresistente di Pantopan 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 ottiene, normalmente, prolungando la terapia per 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 posologia di mantenimento con una compressa gastroresistente di Pantopan 20 al giorno, aumentando a 40 mg di pantoprazolo al giorno in caso di recidiva. Per questi casi è disponibile Pantopan da 40 mg. Dopo guarigione della recidiva la posologia può essere 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 necessitino di un trattamento continuativo con FANS. La posologia raccomandata è di una compressa gastroresistente di Pantopan 20 mg al giorno, per via orale.

Popolazioni speciali

Bambini con meno di 12 anni di età. Pantopan 20 mg non è raccomandato nei bambini con meno di 12 anni a causa della scarsa disponibilità di dati di sicurezza ed efficacia per questa fascia di età. **Disfunzionalità epatica.** Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa non si deve superare una dose giornaliera di 20 mg (vedere paragrafo 4.4). **Disfunzionalità renale.** Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con funzionalità renale alterata.

Anziani. Non è necessario un aggiustamento posologico nei pazienti anziani.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso il principio attivo, i benzimidazoli sostituiti o verso qualunque altro eccipiente.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Disfunzionalità epatica. Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa, gli enzimi epatici devono essere monitorati periodicamente durante la terapia con pantoprazolo, in particolare durante quella a lungo termine. In caso di aumento dei livelli sierici di questi enzimi, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2). **Co-somministrazione di FANS.** L'impiego di Pantopan 20 mg nella prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi deve essere limitato ai pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS e che presentano 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 elevata (>65 anni), storia di ulcera gastrica o duodenale o di sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore. **In presenza di sintomi preoccupanti.** In presenza di qualsiasi sintomo preoccupante (es. significativa e non intenzionale perdita di peso, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi, anemia o melena) e in caso di ulcera gastrica sospetta o presente, è necessario escludere una patologia maligna poiché pantoprazolo, alleviandone i sintomi, può ritardare la diagnosi. Ulteriori indagini devono essere effettuate se i sintomi persistono malgrado un trattamento adeguato. **Co-somministrazione di atazanavir.** Non è raccomandata la co-somministrazione di atazanavir e inibitori di pompa protonica (vedere paragrafo 4.5). Se tale co-somministrazione è assolutamente necessaria, è raccomandato lo stretto controllo clinico (carica virale) e l'aumento a 400 mg della dose di atazanavir con 100 mg di ritonavir. Non superare la dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo. **Influenza sull'assorbimento della vitamina B12.** Pantoprazolo, come tutti i farmaci inibenti la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) dovuto a ipo- o acloridria. Questa eventualità deve essere considerata nella terapia a lungo termine nei pazienti con depositi ridotti o con fattori di rischio per un ridotto assorbimento di vitamina B12 o in presenza dei rispettivi sintomi clinici. **Trattamento a lungo termine.** Nel trattamento a lungo termine, specialmente quando si supera un periodo di trattamento di un anno, i pazienti devono essere tenuti sotto regolare sorveglianza. **Infezioni batteriche gastrointestinali.** Pantoprazolo, come tutti gli inibitori di pompa (PPI) può determinare un aumento della carica batterica normalmente presente nel tratto gastrointestinale superiore. Il trattamento con Pantopan può causare un leggero aumento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri tipo *Salmonella* e *Campylobacter*.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Effetti del pantoprazolo sull'assorbimento di altri medicinali. Per la profonda e durevole inibizione della secrezione gastrica acida, pantoprazolo può ridurre l'assorbimento di farmaci la cui biodisponibilità è dipendente dal pH gastrico (ad es. alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali tipo erlotinib). **Medicinali contro l'HIV (atazanavir).** La somministrazione contemporanea di atazanavir e di altri medicinali contro l'HIV il cui assorbimento è pH dipendente con inibitori di pompa protonica può provocare una marcata riduzione della biodisponibilità dei medicinali contro l'HIV alterandone l'efficacia. Ne consegue che non è raccomandata la contemporanea somministrazione degli inibitori di pompa protonica e di atazanavir (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, nel periodo post-marketing sono stati rilevati alcuni casi isolati di variazione dell'INR (Rapporto Normalizzato Internazionale) durante il trattamento concomitante. Quindi nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici 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. **Altri studi di interazione.** Pantoprazolo è metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. Il passaggio metabolico principale è la demetilazione da parte del citocromo CYP2C19 mentre un altro passaggio metabolico è l'ossidazione da parte del citocromo CYP3A4. Studi di interazione con medicinali metabolizzati attraverso lo stesso sistema enzimatico, quali carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, e un contraccettivo orale contenente levonorgestrol e etinil estradiolo, non hanno prodotto interazioni clinicamente significative. Vari studi di interazione hanno dimostrato che pantoprazolo non influenza il metabolismo di sostanze attive metabolizzate dai citocromi CYP1A2 (quali la caffeina e la teofillina), CYP2C9 (quali piroxicam, diclofenac, naprossene), CYP2D6 (quali il metoprololo), CYP2E1 (quali l'etanolo) o non interferisce con l'assorbimento correlato alla p-glicoproteina (P-gp) della digossina. Inoltre non si sono evidenziate interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente. Sono stati eseguiti studi di interazione somministrando contemporaneamente pantoprazolo e antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina) e non sono state osservate rilevanti interazioni cliniche.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza. Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di pantoprazolo in gravidanza. Gli studi sull'animale hanno mostrato segni di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è conosciuto il rischio potenziale nell'uomo. Pantopan non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

Allattamento. Gli studi nell'animale hanno dimostrato il passaggio del pantoprazolo nel latte materno. È stata riportata escrezione di pantoprazolo nel latte umano. La decisione quindi se continuare/interrompere l'allattamento al seno o se continuare/interrompere la terapia con Pantopan deve tenere in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con Pantopan per la madre.

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

Come effetti indesiderati sono state segnalate vertigini e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8) per cui se il paziente ne è affetto non deve guidare né usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Approssimativamente il 5% dei pazienti può manifestare reazioni avverse (ADR). Le più comuni sono diarrea e mal di testa, entrambe si verificano nell'1% dei pazienti. La tabella seguente elenca le reazioni avverse osservate con pantoprazolo secondo la seguente classificazione di frequenza: Molto comuni (≥1/10); comuni (da ≥1/100 a <1/10); non comuni (da ≥1/1.000 a <1/100); rare (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto rare (<1/10.000), non note (non sono stimabili sulla base dei dati disponibili). Per tutte le reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing, non è possibile applicare la classificazione di frequenza di cui sopra per cui sono citate come con frequenza "non nota". All'interno di ogni gruppo 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.

Organo Sistema	Frequenza	Non comuni	Rare	Molto rare	Non note
Alterazioni del sangue e del sistema linfatico				Trombocitopenia Leucopenia	
Alterazioni del sistema immunitario			Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemia e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Variazioni del peso		Iponatriemia
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno		Depressione (e tutte le forme aggravate)	Disorientamento (e tutte le forme aggravate)	Allucinazioni; Confusione (specialmente in pazienti predisposti e aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Alterazioni del sistema nervoso	Cefalea; Vertigini				
Disturbi dell'occhio			Disturbi visivi / offuscamento della visione		
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale		Diarrea; Nausea/Vomito; Flatulenza, gonfiore addominale; Costipazione; Secchezza delle fauci; Dolore all'addome superiore e disagio			

Organo Sistema	Frequenza	Non comuni	Rare	Molto rare	Non note
Alterazioni del sistema epatobiliare		Aumento enzimi epatici (transaminasi, γ-GT)	Aumento della bilirubina		Danno epatocellulare; Iftero; Insufficienza epatocellulare
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash / esantema / eruzione Prurito	Orticaria; Angioedema		Sindrome di Stevens Johnson; Sindrome di Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilità
Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia; Mialgia		
Alterazioni renali e delle vie urinarie					Nefrite interstiziale
Alterazioni del sistema riproduttivo e del seno			Ginecomastia		
Disturbi generali e alterazioni del sito di somministrazione		Astenia; Affaticamento e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo. Dosi fino a 240 mg sono state somministrate per via endovenosa in due minuti e sono state ben tollerate. Poiché il pantoprazolo è ampiamente legato alle proteine, non è facilmente eliminabile per dialisi. In caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, ad esclusione di un trattamento sintomatico e di supporto, non sono raccomandate terapie specifiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica. Codice ATC: A02BC02. **Meccanismo d'azione.** Pantoprazolo è un derivato benzimidazolico che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco, con azione specifica sulle pompe protoniche delle cellule parietali. Pantoprazolo viene convertito nella forma attiva nei canalicoli acidi 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 e 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 H2₂, il trattamento con pantoprazolo determina una riduzione dell'acidità a livello gastrico e conseguentemente un aumento di gastrina, proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, questa sostanza può agire sulla secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione 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. In trattamenti a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non superano i limiti superiori della norma. Durante trattamenti a lungo termine i livelli di gastrinemia, nella maggior parte dei casi, raddoppiano. Un eccessivo aumento, tuttavia, si verifica solo in casi isolati. Di conseguenza, durante il trattamento a lungo termine, in una minoranza di casi, si osserva nello stomaco un aumento, da lieve a moderato, del numero di cellule endocrine specifiche (ECL) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli studi sinora eseguiti, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici – come trovati negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3) – non sono stati osservati nell'uomo. Sulla base degli studi nell'animale, non si può escludere completamente l'influenza dei trattamenti con pantoprazolo a lungo termine – superiori ad un anno – sui parametri endocrini della tiroide.

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, 2-2,5 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, le cinetiche plasmatiche di pantoprazolo sono lineari dopo somministrazione sia orale sia endovenosa. La biodisponibilità assoluta delle compresse è circa il 77%. L'assunzione concomitante di cibo non influenza l'AUC, massima concentrazione sierica e, quindi, la biodisponibilità. Solo la variabilità del lag-time è 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. Il passaggio metabolico principale è la demetilazione da parte del citocromo CYP2C19 con la conseguente coniugazione solfato; un altro passaggio è l'ossidazione da parte del citocromo CYP3A4. L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora, la clearance 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 durata d'azione (inibizione della secrezione acida) che è molto più lunga. L'eliminazione renale rappresenta la principale via di escrezione (circa 80%) dei metaboliti di pantoprazolo, il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita, sia nel siero sia nelle urine, è il desmetilpantoprazolo, sotto forma di solfoconiugato. L'emivita del metabolita principale (circa 1.5 h) non è molto più elevata di quella di pantoprazolo.

Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari. Circa il 3% della popolazione europea accusa ridotta funzionalità dell'enzima del citocromo CYP2C19 ed è detta scarsamente metabolizzante. Probabilmente, in questi soggetti, il metabolismo del pantoprazolo è principalmente catalizzato da CYP3A4. Dopo la somministrazione di una dose singola di 40 mg di pantoprazolo, l'area media sotto la curva concentrazione plasmatica – tempo è circa 6 volte più alta nei soggetti scarsamente metabolizzanti rispetto ai soggetti con una corretta funzionalità dell'enzima CYP2C19. I picchi medi della concentrazione plasmatica sono aumentati di circa il 60%. Questi risultati non hanno implicazioni per la posologia del pantoprazolo. Non è richiesta una riduzione del dosaggio del pantoprazolo in pazienti con ridotta funzionalità renale (compresi pazienti in dialisi). Come nei soggetti sani, l'emivita di pantoprazolo è breve. Solo piccole quantità di pantoprazolo sono dializzate. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente più lunga (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), l'emivita aumenti fino a 3-6 ore e i valori di AUC siano di 3-5 volte maggiori, la concentrazione sierica massima del farmaco è solo modestamente aumentata di 1.3 volte rispetto a quella dei soggetti sani. Il 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. L'AUC e Cmax di pantoprazolo nei bambini di età compresa tra 5 e 16 anni in seguito alla somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg sono risultati comparabili a quelli nell'adulto. In seguito ad una singola somministrazione endovenosa di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 2 e 16 anni non si è osservata alcuna associazione significativa tra la clearance del pantoprazolo e l'età o il peso. L'AUC e il volume di distribuzione sono in accordo ai dati riscontrati nell'adulto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dai dati preclinici non emergono particolari rischi per l'uomo, sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità per somministrazioni ripetute e genotossicità. Negli studi di cancrogenesi a 2 anni nel ratto sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, in uno studio sull'ampolla esofagea 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, portando alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico ad alte dosi. In studi a 2 anni sui roditori, si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nel topo femmina, interpretato come dovuto alla elevata metabolizzazione di pantoprazolo nel fegato. Un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg). L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle modificazioni, indotte da pantoprazolo, nel catabolismo della tiroxina a livello epatico nel ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti collaterali a carico delle ghiandole tiroidee. Negli studi sulla riproduzione effettuati nell'animale si sono osservati segni di leggera fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg; non hanno dimostrato compromissione della fertilità né effetti teratogeni. Il passaggio transplacentare, studiato nel ratto, aumenta con il progredire della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione fetale di pantoprazolo aumenta subito prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo: sodio carbonato anidro, mannitolo (E421), crospovidone, povidone K90, calcio stearato. *Rivestimento:* ipromellosa, povidone K25, titanio biossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), glicole propilenico, acido metacrilico-etilacrilato copolimero (1:1), polisorbato 80, sodio lauril solfato, trietilcitrato. *Inchiostro di stampa:* gomma lacca, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172) e ossido di ferro giallo (E172), ammoniaca concentrata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni: Flaconi (contenitore in HDPE con chiusura in LDPE) e blister in ALU/ALU con o senza rinforzo.

Confezioni contenenti:

7 compresse gastroresistenti. 10 compresse gastroresistenti. 14 compresse gastroresistenti. 15 compresse gastroresistenti. 24 compresse gastroresistenti. 28 compresse gastroresistenti. 30 compresse gastroresistenti. 48 compresse gastroresistenti (no blister). 49 compresse gastroresistenti. 56 compresse gastroresistenti. 60 compresse gastroresistenti. 84 compresse gastroresistenti. 90 compresse gastroresistenti. 98 compresse gastroresistenti. 98 (2x49) compresse gastroresistenti. 100 compresse gastroresistenti. 112 compresse gastroresistenti. 168 compresse gastroresistenti.

Confezioni ospedaliere: Flaconi (contenitore in HDPE con chiusura in LDPE) e blister in ALU/ALU con o senza rinforzo da: 50 compresse gastroresistenti. 56 compresse gastroresistenti. 84 compresse gastroresistenti. 90 compresse gastroresistenti. 112 compresse gastroresistenti. 140 compresse gastroresistenti. 140 (10x14) (5x28) compresse gastroresistenti. 150 (10x15) compresse gastroresistenti. 280 (20x14) (10x28) compresse gastroresistenti. 500 compresse gastroresistenti. 700 (5x140) compresse gastroresistenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare. Qualsiasi prodotto non usato o materiale scartato deve essere smaltito secondo i requisiti locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almiral S.p.A. – Via Messina, Torre C – 20154 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pantopan 20 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in blister AIC n. 031835 022/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 29 maggio 2000 / Ultimo rinnovo: 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2011

Pantopan® 40 mg

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pantopan 40 mg compresse gastroresistenti.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa gastroresistente contiene 40 mg di pantoprazolo (come sale sodico sesquidrato). *Eccipienti*: Per la lista completa egli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti (compresse). Compresse gialle, ovali, biconvesse, rivestite con film, marcate “P40” con inchiostro marrone su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti e adolescenti di 12 anni o più.

- Esofagite da reflusso.

Adulti.

- Eradicazione di *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in combinazione con un'appropriata terapia antibiotica nei pazienti con *H. pylori* associata a ulcera.

Ulcera gastrica e duodenale.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia raccomandata

Adulti e adolescenti di 12 anni o più.
Esofagite da reflusso. Una compressa di Pantopan al giorno. In casi particolari, la dose può essere raddoppiata (aumentare a 2 compresse di Pantopan al giorno), specialmente quando non si è avuta risposta con altri trattamenti. In genere sono necessarie 4 settimane di trattamento; se non dovesse essere sufficiente, la guarigione si raggiunge in ulteriori 4 settimane.

Adulti. Eradicazione dell'*H. pylori* in associazione con due specifici antibiotici. I pazienti positivi per *H. pylori* e affetti da ulcera gastrica e duodenale devono essere sottoposti a eradicazione del batterio con una terapia combinata. Vanno considerate le linee guida ufficiali locali (es. raccomandazioni nazionali) relative alla resistenza batterica e alla prescrizione e uso appropriato di agenti antibatterici. In funzione del tipo di resistenza, si raccomanda l'adozione di uno dei seguenti schemi di terapia per l'eradicazione di *H. pylori*:

- Pantopan, una compressa due volte al di • + amoxicillina 1000 mg due volte al di; • + claritromicina 500 mg due volte al di
- Pantopan, una compressa due volte al di • + metronidazolo 400-500 mg (o 500 mg tinidazolo) due volte al di; • + claritromicina 250-500 mg due volte al di
- Pantopan, una compressa due volte al di • + amoxicillina 1000 mg due volte al di; • + metronidazolo 400-500 mg (o 500 mg tinidazolo) due volte al di

Durante la terapia combinata per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, la seconda compressa di Pantopan deve essere assunta un'ora prima del pasto serale. La terapia combinata va generalmente effettuata per 7 giorni e può essere prolungata sino ad un massimo di due settimane. Se, per assicurare la cicatrizzazione dell'ulcera, è indicato un ulteriore trattamento con pantoprazolo, si deve adottare la posologia raccomandata per il trattamento dell'ulcera gastrica e duodenale. Nei casi in cui si scelga la terapia combinata, ad es. per pazienti negativi per *H. pylori*, si applichino le seguenti linee guida sulla monoterapia con Pantopan: **Trattamento di ulcera gastrica.** Una compressa di Pantopan al giorno. In casi particolari, in special modo quando non si sia ottenuta risposta con altri trattamenti, la posologia può essere raddoppiata (aumentata a due compresse di Pantopan al giorno). Nell'ulcera gastrica la durata del trattamento è in genere di 4 settimane. Se tale periodo non è sufficiente, la cicatrizzazione si ottiene solitamente prolungando la terapia per altre 4 settimane. **Trattamento di ulcera duodenale.** Una compressa di Pantopan al giorno. In casi particolari, la dose può essere raddoppiata (aumentare a 2 compresse di Pantopan al giorno) specialmente quando non si è avuta risposta con altri trattamenti. Nell'ulcera duodenale, la cicatrizzazione della lesione ulcerosa si ottiene generalmente entro 2 settimane. Se tale periodo non è sufficiente, la cicatrizzazione si verifica, nella quasi totalità dei casi, dopo altre 2 settimane di terapia. **Sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche caratterizzate da ipersecrezione.** Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e di altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione, i pazienti devono iniziare il trattamento con la dose giornaliera di 80 mg (2 compresse di Pantopan da 40 mg). In seguito il dosaggio può essere aumentato o ridotto sulla base di opportune valutazioni strumentali della secrezione acida individuale. Dosaggi superiori a 80 mg al giorno devono essere suddivisi in due somministrazioni giornaliere. È possibile incrementare temporaneamente la dose giornaliera al di sopra di 160 mg per periodi non superiori a quanto necessario per ottenere un controllo adeguato della secrezione acida. La durata della terapia nella sindrome di Zollinger-Ellison e di altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione non ha restrizioni e deve essere adattata secondo le necessità cliniche.

Popolazioni speciali

Bambini con meno di 12 anni di età. Pantopan non è raccomandato nei bambini con meno di 12 anni a causa della scarsa disponibilità di dati per questa fascia di età. **Disfunzionalità epatica.** Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa non si deve superare una dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo (1 compressa da 20 mg di pantoprazolo). Pantopan non deve essere impiegato in terapia combinata per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave poiché al momento non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza di Pantopan in terapia combinata in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4). **Disfunzionalità renale.** Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con funzionalità renale alterata. Pantopan non deve essere usato nella terapia combinata per l'eradicazione del *H. pylori* nei pazienti con disfunzione renale in quanto non sono disponibili dati sull'efficacia e sicurezza di Pantopan nella terapia combinata in tali pazienti. **Anziani.** Non è necessario un aggiustamento posologico nei pazienti anziani.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso il principio attivo, i benzimidazoli sostituiti o verso qualunque altro eccipiente o dei farmaci assunti con la terapia combinata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Disfunzionalità epatica. Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa, gli enzimi epatici devono essere monitorati periodicamente durante la terapia con pantoprazolo, in particolare durante quella a lungo termine. In caso di aumento dei livelli sierici di questi enzimi, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2). **Terapia combinata.** In caso di terapia combinata, deve essere osservato quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei rispettivi farmaci. **In presenza di sintomi preoccupanti.** In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (per esempio significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfia, ematemesi, anemia o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di ulcera gastrica, una patologia maligna deve essere esclusa in quanto il trattamento con pantoprazolo può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi. Ulteriori indagini devono essere effettuate se i sintomi persistono malgrado un trattamento adeguato. **Co-somministrazione di atazanavir.** Non è raccomandata la co-somministrazione di atazanavir e inibitori di pompa protonica (vedere paragrafo 4.5). Se tale co-somministrazione è assolutamente necessaria, è raccomandato lo stretto controllo clinico (carica virale) e l'aumento a 400 mg della dose di atazanavir con 100 mg di ritonavir. Non superare la dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo. **Influenza sull'assorbimento della vitamina B12.** In pazienti con la Sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche caratterizzate da ipersecrezione che richiedono un trattamento a lungo termine, pantoprazolo, come tutti i farmaci inibenti la secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) causato da ipo- o acidorridia. Questa eventualità deve essere considerata nella terapia a lungo termine nei pazienti con depositi ridotti o con fattori di rischio per un ridotto assorbimento di vitamina B12 o in presenza dei rispettivi sintomi clinici. **Trattamento a lungo termine.** Nel trattamento a lungo termine, specialmente quando si supera un periodo di trattamento di un anno, i pazienti devono essere tenuti sotto regolare sorveglianza. **Infezioni batteriche gastrointestinali.** Pantoprazolo, come tutti gli inibitori di pompa (PPI) può determinare un aumento della carica batterica normalmente presente nel tratto intestinale superiore. Il trattamento con Pantopan può causare un leggero aumento del rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri tipo *Salmonella* e *Campylobacter*.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Effetti del pantoprazolo su altri medicinali. Per la profonda e durevole inibizione della secrezione gastrica, pantoprazolo può ridurre l'assorbimento di farmaci la cui biodisponibilità è pH-dipendente (ad es. alcuni antifungini azolici come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e altri medicinali tipo erlotinibi). **Medicinali contro l'HIV (atazanavir).** La somministrazione contemporanea di atazanavir e di altri medicinali contro l'HIV il cui assorbimento è pH dipendente con inibitori di pompa protonica può provocare una marcata riduzione della biodisponibilità dei medicinali contro l'HIV alterandone l'efficacia. Ne consegue che non è raccomandata la contemporanea somministrazione degli inibitori di pompa protonica e di atazanavir (vedere paragrafo 4.4). **Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin).** Sebbene negli studi clinici di farmacocinetica non siano state osservate interazioni durante il trattamento concomitante di fenprocumone e warfarin, nel periodo post-marketing sono stati rilevati alcuni casi isolati di variazione dell'INR (Rapporto Normalizzato Internazionale) durante il trattamento concomitante. Quindi nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici 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. **Altri studi di interazione.** Pantoprazolo è metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. Il passaggio metabolico principale è la demetilazione da parte del citocromo CYP2C19 mentre un altro passaggio è l'ossidazione da parte del citocromo CYP3A4. Studi di interazione con medicinali metabolizzati attraverso lo stesso sistema enzimatico, quali carbamazepina, diazepam, glibenclamide, nifedipina, e un contraccettivo orale contenente levonorgestrol e ed etinil estradiolo, non hanno prodotto interazioni clinicamente significative.

Vari studi di interazione hanno dimostrato che pantoprazolo non influenza il metabolismo di sostanze attive metabolizzate dai citocromi CYP1A2 (quali la caffeina e la teofillina), CYP2C9 (quali piroxicam, diclofenac, naprossene), CYP2D6 (quali il metoprololo), CYP2E1 (quali l'etanolo) o non interferisce con l'assorbimento correlato alla p-glicoproteina (P-gp) della digossina. Inoltre non si sono evidenziate interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente. Sono stati eseguiti studi di interazione somministrando contemporaneamente pantoprazolo e antibiotici (claritromicina, metronidazolo, amoxicillina) e non sono state osservate rilevanti interazioni cliniche.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza. Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di pantoprazolo in gravidanza. Gli studi sull'animale hanno mostrato segni di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è conosciuto il rischio potenziale nell'uomo. Pantopan non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

Allattamento. Gli studi nell'animale hanno dimostrato il passaggio del pantoprazolo nel latte materno. È stata riportata escrezione di pantoprazolo nel latte umano. La decisione quindi se continuare/interrompere l'allattamento al seno o se continuare/interrompere la terapia con Pantopan deve tenere in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con Pantopan per la madre.

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

Come effetti indesiderati sono state segnalate vertigini e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8) per cui se il paziente ne è affetto non deve guidare né usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Approssimativamente il 5% dei pazienti può manifestare reazioni avverse (ADR). Le più comuni sono diarrea e mal di testa, entrambe si verificano nell'1% dei pazienti. La tabella seguente elenca le reazioni avverse osservate con pantoprazolo secondo la seguente classificazione di frequenza: Molto comuni (≥1/10); comuni (da ≥1/100 a <1/10); non comuni (da ≥1/1.000 a <1/100); rare (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto rare (<1/10.000), non note (non sono stimabili sulla base dei dati disponibili). Per tutte le reazioni avverse riportate nell'esperienza post-marketing, non è possibile applicare la classificazione di frequenza di cui sopra per cui sono citate come con frequenza “non nota”. All'interno di ogni gruppo 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.*

Organo Sistema	Frequenza	Non comuni	Rare	Molto rare	Non note
Alterazioni del sangue e del sistema linfatico				Trombocitopenia Leucopenia	
Alterazioni del sistema immunitario			Ipersensibilità (incluse reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemia e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo); Variazioni del peso		Iponatriemia

Organo Sistema	Frequenza	Non comuni	Rare	Molto rare	Non note
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutte le forme aggravate)	Disorientamento (e tutte le forme aggravate)	Allucinazioni; Confusione (specialmente in pazienti predisposti e aggravamento di questi sintomi in caso di preesistenza)
Alterazioni del sistema nervoso		Cefalea; Vertigini			
Disturbi dell'occhio			Disturbi visivi / offuscamento della visione		
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale		Diarrea; Nausea/Vomito; Flatulenza, gonfiore addominale; Costipazione; Secchezza delle fauci; Dolore all'addome superiore e disagio			
Alterazioni del sistema epatobiliare		Aumento enzimi epatici (transaminasi, γ-GT)	Aumento della bilirubina		Danno epatocellulare; Ittero; Insufficienza epatocellulare
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash / esantema / eruzione Prurito	Orticaria; Angioedema		Sindrome di Stevens Johnson; Sindrome di Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilità
Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia; Mialgia		
Alterazioni renali e delle vie urinarie					Nefrite interstiziale
Alterazioni del sistema riproduttivo e del seno			Ginecomastia		
Disturbi generali e alterazioni del sito di somministrazione		Astenia; Affaticamento e malessere	Aumento della temperatura corporea; Edema periferico		

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti sintomi da sovradosaggio nell'uomo. Dosi fino a 240 mg sono state somministrate per via endovenosa in due minuti e sono state ben tollerate. Poiché il pantoprazolo è ampiamente legato alle proteine, non è facilmente eliminabile per dialisi. In caso di sovradosaggio con segni clinici di intossicazione, ad esclusione di un trattamento sintomatico e di supporto, non sono raccomandate terapie specifiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della pompa protonica. Codice ATC: A02BC02. **Meccanismo d'azione.** Pantoprazolo è un derivato benzimidazolico che inibisce la secrezione di acido cloridrico nello stomaco, con azione specifica sulle pompe protoniche delle cellule parietali. Pantoprazolo viene convertito nella forma attiva nei canalicoli acidi 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 determina una riduzione dell'acidità a livello gastrico e conseguentemente un aumento di gastrina, proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'incremento di gastrina è reversibile. Poiché pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al recettore cellulare, questa sostanza può agire sulla secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione 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. In trattamenti a breve termine, nella maggioranza dei casi essi non superano i limiti superiori della norma. Durante trattamenti a lungo termine i livelli di gastrinemia, nella maggior parte dei casi, 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 adenomatoidi). Tuttavia, in base agli studi sinora eseguiti, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici – come trovati negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3) – non sono stati osservati nell'uomo. Sulla base degli studi nell'animale, non si può escludere completamente l'influenza dei trattamenti con pantoprazolo a lungo termine – superiori ad un anno – sui parametri endocrini della tiroide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento. Pantoprazolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono già dopo una singola dose orale di 40 mg. Le massime concentrazioni sieriche (intorno a 2-3 µg/ml) vengono raggiunte, in media, 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, le cinetiche plasmatiche di pantoprazolo sono lineari dopo somministrazione sia orale sia endovenosa. La biodisponibilità assoluta delle compresse è circa il 77%. L'assunzione concomitante di cibo non influenza l'AUC, massima concentrazione sierica e, quindi, la biodisponibilità. Solo la variabilità del lag-time è 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. Il passaggio metabolico principale è la demetilazione da parte del citocromo CYP2C19 con la conseguente coniugazione solfato; un altro passaggio è l'ossidazione da parte del citocromo CYP3A4. L'emivita della fase terminale è di circa 1 ora, la clearance 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 durata d'azione (inibizione della secrezione acida) che è molto più lunga. L'eliminazione renale rappresenta la principale via di escrezione (circa 80%) dei metaboliti di pantoprazolo, il rimanente viene escreto con le feci. Il principale metabolita, sia nel siero sia nelle urine, è il desmethylpantoprazolo, sotto forma di solfoconiugato. L'emivita del metabolita principale (circa 1,5 h) non è molto più elevata di quella di pantoprazolo. **Caratteristiche in pazienti/gruppi particolari.** Circa il 3% della popolazione europea accusa ridotta funzionalità dell'enzima del citocromo CYP2C19 ed è detta scarsamente metabolizzabile. Probabilmente, in questi soggetti, il metabolismo del pantoprazolo è principalmente catalizzato dal CYP3A4. Dopo la somministrazione di una dose singola di 40 mg di pantoprazolo, l'area media sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo è circa 6 volte più alta nei soggetti scarsamente metabolizzanti rispetto ai soggetti con una corretta funzionalità dell'enzima CYP2C19. I picchi medi della concentrazione plasmatica sono aumentati di circa il 60%. Questi risultati non hanno implicazioni per la posologia del pantoprazolo. Non è richiesta una riduzione del dosaggio del pantoprazolo in pazienti con ridotta funzionalità renale (compresi pazienti in dialisi). Come nei soggetti sani, l'emivita di pantoprazolo è breve. Solo piccole quantità di pantoprazolo sono dializzate. Sebbene l'emivita del principale metabolita sia moderatamente più lunga (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), l'emivita aumenti fino a 7-9 ore e i valori di AUC siano di 5-7 volte maggiori, la concentrazione sierica massima del farmaco è solo modestamente aumentata di 1,5 volte rispetto a quella dei soggetti sani. Il 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. L'AUC e Cmax di pantoprazolo nei bambini di età compresa tra 5 e 16 anni in seguito alla somministrazione di singole dosi orali di 20 o 40 mg sono risultati comparabili a quelli nell'adulto. In seguito ad una singola somministrazione endovenosa di 0,8 o 1,6 mg/kg di pantoprazolo a bambini di età compresa tra 2 e 16 anni non si è osservata alcuna associazione significativa tra la clearance del pantoprazolo e l'età o il peso. L'AUC e il volume di distribuzione sono in accordo ai dati riscontrati nell'adulto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dai dati preclinici non emergono particolari rischi per l'uomo, sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità per somministrazioni ripetute e genotossicità. Negli studi di cancerogenesi a 2 anni nel ratto sono stati evidenziati tumori neuroendocrini. Inoltre, in uno studio sull'ampolla esofagea 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, portando alla conclusione che si tratti di una reazione secondaria allo spiccato aumento della gastrinemia che si verifica nel ratto nel corso del trattamento cronico ad alte dosi. In studi a 2 anni sui roditori, si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti e nel topo femmina, interpretato come dovuto alla elevata metabolizzazione di pantoprazolo nel fegato. Un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg). L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle modificazioni, indotte da pantoprazolo, nel catabolismo della tiroxina a livello epatico nel ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti collaterali a carico delle ghiandole tiroidee. Negli studi sulla riproduzione effettuati nell'animale si sono osservati segni di leggera fetotossicità a dosi superiori a 5 mg/kg; non hanno dimostrato compromissione della fertilità né effetti teratogeni. Il passaggio transplacentare, studiato nel ratto, aumenta con il progredire della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione fetale di pantoprazolo aumenta subito prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo: sodio carbonato anidro, mannitolo (E421), crospravidone, povidone K90, calcio stearato. *Rivestimento:* ipromellosa, povidone K25, titanio biossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), glicole propilenico, acido metacrilico-etilacrilato copolimero (1:1), polisorbato 80, sodio lauril solfato, trietilcitrate. *Inchiostro di stampa:* gomma lacca, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172) e ossido di ferro giallo (E172), ammoniaca soluzione concentrata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi e tappi di chiusura in polietilene (contenitore in HDPE con chiusura in LDPE). Blister in Alu/Alu con o senza rinforzo. Confezioni contenenti: 7 compresse gastroresistenti. 10 compresse gastroresistenti. 14 compresse gastroresistenti. 15 compresse gastroresistenti (no blister). 24 compresse gastroresistenti. 28 compresse gastroresistenti. 30 compresse gastroresistenti 48 compresse gastroresistenti (no blister). 49 compresse gastroresistenti. 56 compresse gastroresistenti. 60 compresse gastroresistenti. 84 compresse gastroresistenti. 90 compresse gastroresistenti. 98 compresse gastroresistenti. 98 (2x49) compresse gastroresistenti. 100 compresse gastroresistenti. 112 compresse gastroresistenti. 168 compresse gastroresistenti. Confezioni ospedaliere: Flaconi (contenitore in HDPE con chiusura in LDPE) e blister in ALU/ALU con o senza rinforzo da: 50 compresse gastroresistenti. 90 compresse gastroresistenti. 100 compresse gastroresistenti. 140 compresse gastroresistenti. 140 (10x14) compresse gastroresistenti. 150 (10x15) compresse gastroresistenti. 700 (5x140) compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare. Qualsiasi prodotto non usato o materiale scartato deve essere smaltito secondo i requisiti locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almirall S.p.A. – Via Messina, Torre C – 20154 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pantopan 40 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse AIC n. 031835287/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 14 maggio 1996 / Rinnovo: 31 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

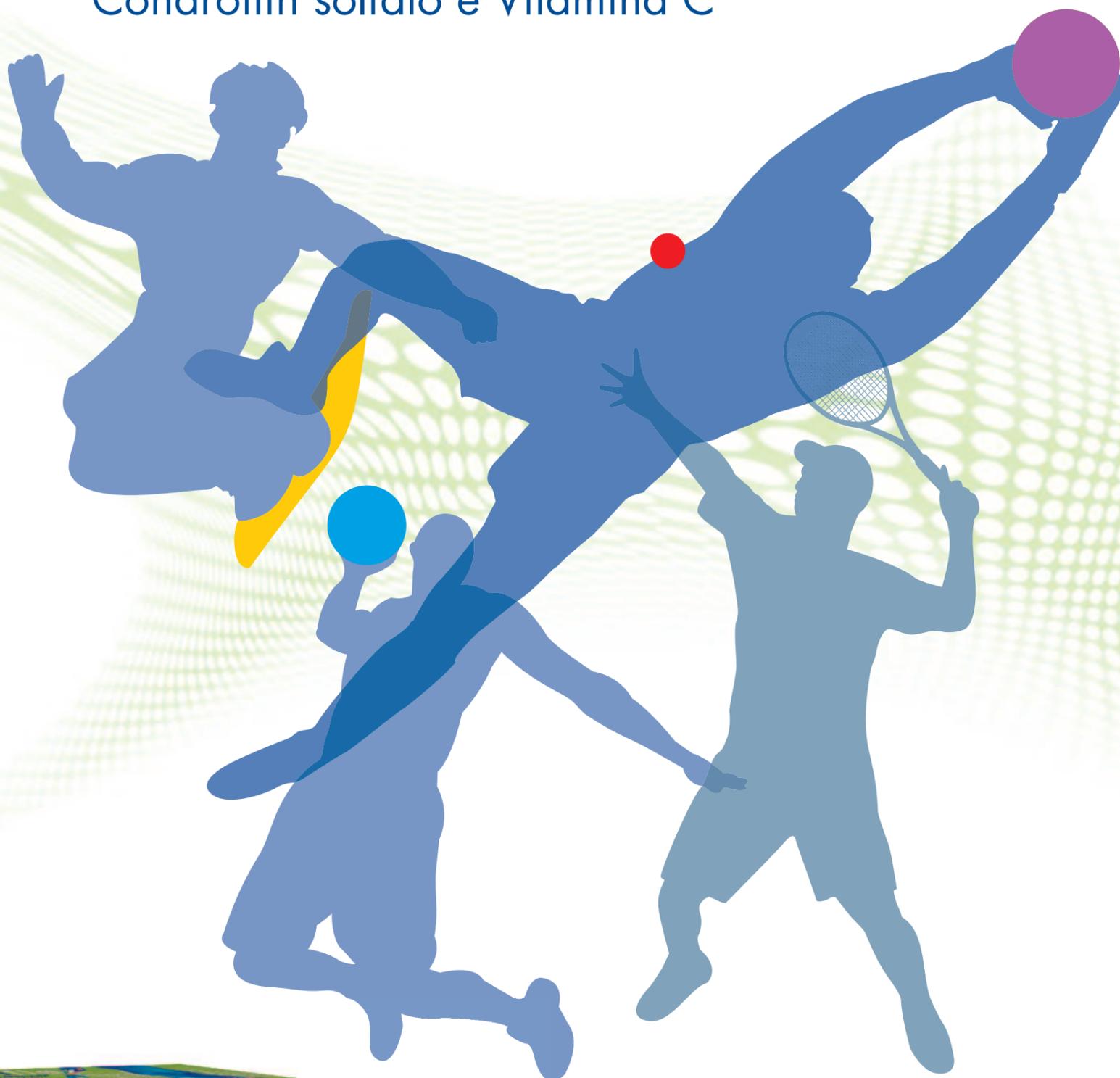
05/2011



Liotonflex

INTEGRATORE ALIMENTARE

a base di Glucosamina solfato,
Condroitin solfato e Vitamina C



**Per una mobilità articolare
che non conosce avversari!**

Liotonflex è il trattamento naturale per rallentare l'usura ed evitare il danneggiamento delle articolazioni così da mantenerle sane. Ai primi sintomi di dolore da degenerazione artrosica o da traumi correlati all'attività sportiva, **Liotonflex** favorisce i processi naturali di riparazione articolare.

POSOLOGIA: 1 bustina al giorno

Hungerford D et al., JANA 2000; 3 (1): 23-27, Lippiello L, eCAM 206; 4 (2): 219-224



SANOFI