

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SOMAC Control 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene pantoprazolo 20 mg (come sodio sesquidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Comprese gialle, ovali, biconvesse rivestite con film marcate "P20" con inchiostro marrone su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Potrebbe essere necessario assumere le compresse per 2-3 giorni consecutivi per raggiungere un miglioramento dei sintomi. Una volta raggiunta la completa guarigione dei sintomi, il trattamento deve essere sospeso.

Il trattamento non deve superare le 4 settimane senza consultare un medico.

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

Popolazioni particolari

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Le compresse gastroresistenti SOMAC Control 20 mg non devono essere masticate o frantumate, e devono essere degluite intere con del liquido prima del pasto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La co-somministrazione di pantoprazolo con gli inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dall'acidità del pH intragastrico, come atazanavir e nelfinavir, è controindicata a causa della significativa riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi al proprio medico se:

- Hanno una involontaria perdita di peso, anemia, sanguinamento gastrointestinale, disfagia, vomito persistente o vomito con sangue, dato che pantoprazolo può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi di una condizione grave. In questi casi, deve essere esclusa una forma maligna.
- Hanno avuto precedenti ulcere gastriche o interventi chirurgici gastrointestinali.
- Sono in trattamento sintomatico continuo per l'indigestione o per la piroisi da 4 settimane o più.
- Hanno ittero, compromissione epatica, o malattia epatica.
- Hanno qualsiasi altra grave patologia che compromette il benessere generale.
- Hanno più di 55 anni con sintomi nuovi o recentemente cambiati.

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

I pazienti non devono assumere contemporaneamente alcun altro inibitore della pompa protonica o antagonista H₂.

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

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

I pazienti non devono assumere pantoprazolo come medicinale preventivo.

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Una diminuita acidità gastrica, dovuta a qualsiasi motivo – includendo gli inibitori della pompa protonica – aumenta la conta gastrica dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con prodotti medicinali che riducono l'acidità porta ad un leggero aumento del rischio di infezioni gastrointestinali come *Salmonella*, *Campylobacter*, o *Clostridium difficile*.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente rari di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare la possibilità di interrompere il trattamento con SOMAC Control. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con SOMAC Control deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

I seguenti rischi aggiuntivi sono considerati rilevanti in un trattamento a lungo termine:

Questo medicinale è destinato esclusivamente ad un uso a breve termine (fino a 4 settimane) (Fare riferimento al paragrafo 4.2). I pazienti devono essere avvertiti dei rischi aggiuntivi con l'uso del medicinale a lungo termine e occorre sottolineare la necessità della prescrizione e di un monitoraggio periodico.

Influenza sull'assorbimento della vitamina B₁₂

Pantoprazolo, come tutti i medicinali acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B₁₂ (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Questo deve essere considerato nei pazienti con riserve corporee ridotte o fattori di rischio per ridotto assorbimento della vitamina B₁₂ nella terapia a lungo termine o se si osservano i relativi sintomi.

Fratture ossee

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), possono aumentare lievemente il rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto nella popolazione anziana o in presenza di altri fattori di rischio riconosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di fratture del 10-40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere cure basate sulle attuali linee guida cliniche e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Ipomagnesemia

In pazienti trattati con inibitori della pompa protonica (PPI) come pantoprazolo per almeno 3 mesi e, in molti casi per i pazienti trattati per un anno, è stata segnalata raramente la presenza di ipomagnesemia grave. Si possono verificare serie manifestazioni di ipomagnesemia come affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare, che potrebbero insorgere in modo subdolo ed essere sottovalutati. L'ipomagnesemia può portare a ipocalcemia e/o ipokaliemia (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti, l'ipomagnesemia (e ipomagnesemia associata con ipocalcemia e/o ipokaliemia) migliora dopo la reintegrazione delle riserve di magnesio e la sospensione del PPI.

Per i pazienti per i quali è previsto un trattamento prolungato con PPI o in associazione a digossina o medicinali che possono causare ipomagnesemia (ad esempio diuretici), gli operatori sanitari dovrebbero considerare la misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento.

SOMAC Control contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali la cui farmacocinetica di assorbimento dipende dal pH

SOMAC Control può ridurre l'assorbimento dei principi attivi la cui biodisponibilità dipende dal pH gastrico (ad es. ketoconazolo).

Inibitori della proteasi dell'HIV

La co-somministrazione di pantoprazolo con inibitori della proteasi dell'HIV, come atazanavir e nelfinavir il cui assorbimento dipende dall'acidità del pH intragastrico, è controindicata a causa della significativa riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.3).

Anticoagulanti cumarinici (fenprocumone o warfarin)

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

Metotressato

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

Altri studi di interazioni

Pantoprazolo è metabolizzato nel fegato dal sistema enzimatico del citocromo P450. Studi di interazione con carbamazepina, caffeina, diazepam, diclofenac, digossina, etanolo, glibenclamide, metoprololo, naprossene, nifedipina, fenitoina, piroxicam, teofillina e un contraccettivo orale contenente levonorgestrel ed etinilestradiolo non hanno rivelato interazioni clinicamente significative. Tuttavia, non può essere esclusa un'interazione di pantoprazolo con altre sostanze metabolizzate attraverso lo stesso sistema enzimatico.

Non si sono evidenziate interazioni con antiacidi somministrati contemporaneamente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del pantoprazolo in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva. Studi preclinici non hanno rivelato segni di compromissione della fertilità o effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Il pantoprazolo non deve essere usato in gravidanza.

Allattamento

È stata individuata nel latte materno la presenza di pantoprazolo/metaboliti. L'effetto di pantoprazolo sui neonati/lattanti non è noto. SOMAC Control non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

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

Tuttavia, si possono verificare reazioni avverse come capogiro e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Ci si può aspettare che circa il 5% dei pazienti manifesti reazioni avverse.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate con pantoprazolo.

All'interno della tabella seguente, le reazioni avverse sono classificate in base alla classificazione di frequenza MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

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

Frequenza	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Classificazione per sistemi e organi					
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi	Trombocitopenia, Leucopenia, Pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità (compreso reazioni anafilattiche e shock anafilattico)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Iperlipidemie e aumento dei lipidi (trigliceridi, colesterolo), Variazioni di peso		Iponatremia, Ipomagnesemia, Ipoalbuminemia ⁽¹⁾ , Ipokaliemia ⁽¹⁾
Disturbi psichiatrici		Disturbi del sonno	Depressione (e tutti i peggioramenti di questo sintomo)	Disorientamento (e tutti i peggioramenti di questo sintomo)	Allucinazioni, confusione (specialmente in pazienti predisposti, così come peggioramento di questi sintomi in caso di pre-esistenza)
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa, Capogiro	Alterazioni del gusto		Parestesia
Patologie dell'occhio			Disturbi nella visione / visione offuscata		

Frequenza Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni)	Diarrea, nausea / vomito, distensione addominale e gonfiore, Stipsi, Bocca secca, Dolore e disturbi addominali			Colite microscopica
Patologie epatobiliari		Aumento dei livelli degli enzimi epatici (transaminasi, γ -GT)	Aumento della bilirubina		Lesione epatocellulare, Icttero, Insufficienza epatocellulare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea / esantema / eruzione; prurito	Orticaria, Angioedema		Sindrome di Stevens-Johnson, Sindrome di Lyell, Eritema multiforme, Fotosensibilità, Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Fratture del polso, dell'anca e della colonna vertebrale	Artralgia, Mialgia		
Patologie renali e urinarie					Nefrite tubulo-interstiziale (TIN) (con eventuale progressione in insufficienza renale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		

Classificazione per sistemi e organi \ Frequenza	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, stanchezza e malessere	Temperatura corporea aumentata, Edema periferico		

⁽¹⁾ Ipocalcemia e/o ipokaliemia possono essere correlate al verificarsi di ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi fino a 240 mg somministrate per via endovenosa in 2 minuti sono state ben tollerate. Dato che pantoprazolo è ampiamente legato alle proteine, non è prontamente dializzabile.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Pantoprazolo è convertito nella sua forma attiva, una sulfenamide ciclica, nell'ambiente acido nelle cellule parietali ove inibisce l'enzima H⁺, K⁺-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione di acido cloridrico nello stomaco.

L'inibizione è dose-dipendente ed interessa sia la secrezione basale sia la secrezione acida stimolata. Nella maggior parte dei pazienti, la sintomatologia da pirosi e reflusso acido si risolve in 1 settimana. Pantoprazolo riduce l'acidità nello stomaco e conseguentemente aumenta la gastrina in modo proporzionale alla riduzione dell'acidità. L'aumento della gastrina è reversibile. Poiché pantoprazolo si lega all'enzima in posizione distale rispetto al livello del recettore, esso può inibire la secrezione di acido cloridrico indipendentemente dalla stimolazione da parte di altre sostanze (acetilcolina, istamina, gastrina). L'effetto è lo stesso se il principio attivo è somministrato sia oralmente che per via endovenosa.

I valori di gastrinemia a digiuno aumentano durante il trattamento con pantoprazolo. In trattamenti a breve termine, nella maggior parte dei casi essi non superano i limiti superiori alla norma. Durante i trattamenti a lungo termine, nella maggior parte dei casi i livelli di gastrina raddoppiano. Un eccessivo aumento, tuttavia, si verifica solo in casi isolati. Di conseguenza, durante il trattamento a lungo termine, in una minoranza di casi si osserva nello stomaco un aumento da lieve a moderato del numero di cellule endocrine specifiche (ECL) (iperplasia da semplice ad adenomatoide). Tuttavia, in base agli

studi sinora eseguiti, la formazione di precursori carcinoidi (iperplasia atipica) o di carcinoidi gastrici così come trovati negli esperimenti sull'animale (vedere paragrafo 5.3) non è stata riscontrata nell'uomo.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini.

Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

Efficacia e sicurezza clinica

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

In questi studi, la percentuale di pazienti con completa guarigione dalla pirosi dopo 7 giorni andava dal 54,0% all'80,6% nel gruppo trattato con pantoprazolo. Dopo 14 e 28 giorni, la completa guarigione dalla pirosi fu rilevata, rispettivamente, dal 62,9% all'88,6% e dal 68,1% al 92,3% dei pazienti.

Per quanto riguarda la completa guarigione dal rigurgito acido, si sono ottenuti risultati simili a quelli relativi alla pirosi. Dopo 7 giorni la percentuale di pazienti con completa guarigione dal rigurgito acido andava dal 61,5% all'84,4%, dopo 14 giorni dal 67,7% al 90,4%, e dopo 28 giorni dal 75,2% al 94,5%, rispettivamente.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

Dopo somministrazione orale il pantoprazolo è assorbito completamente e rapidamente. La biodisponibilità assoluta delle compresse si è dimostrata essere di circa il 77%. In media, a circa 2,0 h – 2,5 h dalla somministrazione (t_{max}) di una singola dose orale di 20 mg, si raggiunge la massima concentrazione sierica (C_{max}) di circa 1-1,5 $\mu\text{g/mL}$, e questi valori rimangono costanti dopo somministrazioni multiple. L'assunzione concomitante di cibo non ha alcuna influenza sulla biodisponibilità (AUC o C_{max}), ma aumenta la variabilità del lag-time (t_{lag}).

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Pantoprazolo viene metabolizzato quasi esclusivamente nel fegato.

Eliminazione

La clearance è di circa 0,1 L/h/kg, e l'emivita della fase terminale ($t_{1/2}$) è di circa 1 h. Ci sono stati pochi casi di soggetti con rallentata eliminazione. A causa dello specifico legame del pantoprazolo alle pompe protoniche all'interno delle cellule parietali, l'emivita di eliminazione non si correla con la più prolungata durata d'azione (inibizione della secrezione acida).

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

Dopo somministrazione di pantoprazolo a pazienti con insufficienza epatica (classi A, B e C secondo Child-Pugh) i valori dell'emivita aumentavano tra 3 e 7 h ed i valori di AUC aumentavano con un fattore di 3-6, laddove la C_{max} aumentava solo leggermente con un fattore di 1,3 rispetto a quella dei soggetti sani.

Anziani

Il leggero aumento dei valori di AUC e C_{max} nei volontari anziani rispetto ai soggetti più giovani non era clinicamente rilevante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Negli studi a 2 anni nei roditori si è osservato un aumento del numero di tumori epatici nei ratti (in un solo studio sul ratto) e nel topo femmina ed è stato interpretato come dovuto alla elevata metabolizzazione di pantoprazolo nel fegato.

Un leggero aumento di alterazioni neoplastiche della tiroide è stato osservato nel gruppo di ratti trattati con la dose più alta (200 mg/kg) in uno studio a 2 anni. L'insorgenza di tali neoplasie è associata alle modificazioni pantoprazolo-indotte nel catabolismo della tiroxina nel fegato del ratto. Poiché la dose terapeutica per l'uomo è bassa, non sono da attendersi effetti collaterali a carico delle ghiandole tiroidee.

In uno studio di riproduzione peri- e post-natale sui ratti disegnato per valutare lo sviluppo osseo, sono stati osservati segni di tossicità nella prole (mortalità, peso medio corporeo inferiore, minore aumento di peso medio corporeo e ridotta crescita ossea) per esposizioni (C_{max}) approssimativamente due volte superiori all'esposizione clinica nell'uomo. Alla fine della fase di recupero, i parametri ossei erano simili tra i gruppi e anche i pesi corporei tendevano verso la reversibilità dopo un periodo di recupero senza farmaco. L'aumento della mortalità è stato segnalato solo nei cuccioli di ratto in pre-svezzamento (fino a 21 giorni di età) che è stimato corrispondere a bambini fino all'età di 2 anni. La rilevanza di questo dato per la popolazione pediatrica non è chiara. Un precedente studio peri- e post-natale nei ratti a dosi leggermente inferiori non ha rilevato effetti avversi a 3 mg/kg rispetto a una bassa dose di 5 mg/kg in questo studio. Gli studi non hanno dimostrato alcuna compromissione della fertilità o effetti teratogeni.

Il passaggio transplacentare è stato studiato nel ratto ed è stato dimostrato il suo aumentare con il progredire della gestazione. Di conseguenza, la concentrazione di pantoprazolo nel feto aumentava poco prima della nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Sodio carbonato, anidro
Mannitolo (E421)
Crospovidone
Povidone K90
Calcio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Povidone K25
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Glicole propilenico
Acido metacrilico-etil acrilato copolimero (1:1)
Sodio laurilsolfato
Polisorbato 80
Trietile citrato

Inchiostro di stampa

Gommalacca
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ammoniaca soluzione concentrata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters Alu/Alu con o senza rinforzo in cartone contenenti 7 o 14 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
D-78467 Konstanz
Germania

Telefono: 0800 825332 4

Telefax: 0800 825332 9

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

EU/1/09/516/001-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 12 giugno 2009

Data del rinnovo più recente: 21 febbraio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Takeda GmbH
Officina di Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
D-16515 Oranienburg
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale non soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.