

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE PROTIUM Y OTROS MEDICAMENTOS RELACIONADOS (VER ANEXO I)

Protium (pantoprazol) es un inhibidor de la bomba de protones (IBP) que se utiliza para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), un trastorno en el cual el flujo retrógrado de ácido procedente del estómago causa pirosis y lesiones en el esófago. Se emplea también para tratar enfermedades en las que el estómago produce demasiado ácido, como el síndrome de Zollinger-Ellison. Actúa reduciendo la cantidad de ácido elaborado en el estómago. El pantoprazol no está autorizado en Islandia ni en Malta. En todos los demás países de la UE y Noruega, están autorizadas las presentaciones de pantoprazol 20 mg y 40 mg, comprimidos gastrorresistentes. No se dispone de autorizaciones de comercialización para pantoprazol i.v., polvo para solución inyectable, en Bulgaria, Estonia, Letonia ni Lituania. Protium se ha incluido en la lista de productos afectados por la armonización de los resúmenes de las características del producto (RCP), elaborada por el CMD(h) de conformidad con el apartado 2 del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE y sus modificaciones. De conformidad con la EMEA, también se armonizó el Módulo 3 durante este procedimiento.

Sección 4.1: Indicaciones terapéuticas

Indicaciones propuestas para pantoprazol 20 mg comprimidos gastrorresistentes:

El CHMP tuvo en cuenta la propuesta del TAC. Por lo que se refiere al tratamiento de la enfermedad por reflujo leve y los síntomas relacionados, varios estudios efectuados en pacientes adultos con ERGE leve han demostrado que el pantoprazol es superior al placebo y a la ranitidina para el alivio de los síntomas principales de la ERGE (ardor de estómago, regurgitación de ácido, dolor con la deglución) y la curación de las lesiones y equivalente al omeprazol y al lansoprazol en cuanto a la tasa de alivio de los síntomas y la curación en los pacientes con ERGE leve. Estos datos están respaldados por varias directrices que recomiendan el uso de IBP en la ERGE, con independencia de la intensidad. En cuanto al tratamiento a largo plazo y la prevención de las recidivas en la esofagitis por reflujo, el TAC resumió 7 estudios de tratamiento a largo plazo (entre 6 y 12 meses) en los que se comprobó que el pantoprazol es superior para el mantenimiento de las tasas de curación y de recidiva en comparación con el placebo y la ranitidina. Se constató que la recidiva de la esofagitis erosiva en los pacientes con ERGE disminuye drásticamente con el tratamiento con IBP, y los síntomas de reflujo también se controlaron mejor con el tratamiento con dosis de mantenimiento de IBP que con el placebo. En el caso de la enfermedad no erosiva, el tratamiento con IBP también demostró ser una estrategia razonable para el control de los síntomas, si bien la utilidad del tratamiento de mantenimiento diario está menos clara que la del uso “a demanda”.

En lo que respecta a la prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por antiinflamatorios no esteroideos no selectivos, se presentó un resumen de tres ensayos clínicos que demostraron la superioridad del pantoprazol frente al placebo y al misoprostol y una eficacia similar a la del omeprazol. La asociación entre los AINE y la presencia de complicaciones digestivas superiores se considera demostrada, y las pruebas de que el ácido agrava las lesiones inducidas por los AINE sirven de justificación para reducir al mínimo este daño mediante la supresión del ácido.

En conclusión, basándose en los datos aportados por el TAC y en los datos clínicos disponibles, el CHMP aprobó tres indicaciones terapéuticas armonizadas para los comprimidos gastrorresistentes de 20 mg.

Indicaciones propuestas para pantoprazol 40 mg comprimidos gastrorresistentes:

El CHMP tomó nota de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados presentados que demostraban que el pantoprazol es terapéuticamente superior al placebo y a la ranitidina en pacientes con esofagitis por reflujo moderada e intensa y equivalente en las tasas de curación tras 4/8 semanas o alivio de los síntomas después de 2/4 semanas de tratamiento con omeprazol, esomeprazol y lansoprazol. Abundan los datos que

respaldan el tratamiento con fármacos antisecretores para los pacientes con síndromes de ERGE esofágicos y existen numerosas pruebas de que, como grupo farmacológico, los IBP son más eficaces para estos pacientes que los antagonistas del receptor H2.

En lo que respecta a la combinación con dos antibióticos apropiados para la erradicación de *H. pylori* en los pacientes con úlceras pépticas con el objetivo de reducir la reaparición de úlceras duodenales y gástricas causadas por este microorganismo, se dispone de amplios conocimientos sobre la erradicación de *H. pylori* y la utilidad de los IBP. En la actualidad, es posible curar las úlceras relacionadas con la infección por *H. pylori* y prevenir su reaparición, y en los pacientes con infección por *H. pylori* no tratados con AINE, el pantoprazol es mejor que el placebo para la prevención de la úlcera péptica y la hemorragia digestiva alta a los seis meses. La resistencia a los antibióticos es una causa importante de fracaso del tratamiento y, dado que la prevalencia de resistencia de *H. pylori* es variable en cada región, otros antibióticos basados en las tasas de resistencia locales pueden mejorar las tasas de erradicación. En cuanto a la úlceras duodenal, se presentaron los datos de varios ensayos aleatorizados en los que se comparó pantoprazol con ranitidina. Se demostraron la superioridad del pantoprazol sobre la ranitidina y tasas de curación similares después de dos y cuatro semanas de tratamiento con omeprazol. Un estudio aleatorizado de búsqueda de dosis puso de manifiesto diferencias estadísticamente significativas entre las dosis de 20 mg y 40 mg, lo que indica que el pantoprazol en una dosis diaria de 40 mg es la dosis eficaz y segura recomendada. Para la úlceras gástrica, se aportaron los datos de dos ensayos clínicos y de un metaanálisis. Los ensayos mostraron que el pantoprazol es superior a la ranitidina y equivalente al omeprazol en cuanto a la curación de las úlceras, mientras que el metaanálisis indica que el tratamiento farmacológico de primera línea para los pacientes con diagnóstico de úlcera gástrica debería consistir preferentemente en un IBP, en lugar de en un antagonista de la H2.

Por último, para el síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) y otras enfermedades hipersecretoras, se presentaron los datos de dos estudios en los que se comparó la eficacia del pantoprazol para reducir la secreción de ácido gástrico en 11 pacientes con SZE que anteriormente habían recibido omeprazol y lansoprazol. Se comprobó que el pantoprazol era igual de eficaz que los demás IBP en cuanto a la potencia antisecretora. Numerosos estudios han demostrado que los IBP son eficaces y bien tolerados en los pacientes con trastornos hipersecretorios; en consecuencia, en la actualidad son los fármacos antisecretores preferidos para controlar la hipersecreción de ácido gástrico. En conclusión, basándose en los datos aportados por el TAC y en los datos clínicos disponibles, las indicaciones propuestas se consideran adecuadas; sin embargo, el CHMP propuso que se cambiara el texto dedicado a la esofagitis por reflujo moderada y grave, teniendo en cuenta la clasificación actual de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Además, se simplificó la indicación para la erradicación de *H. pylori*.

El CHMP aprobó cuatro indicaciones terapéuticas armonizadas para los comprimidos gastroresistentes de 40 mg.

Indicaciones propuestas para pantoprazol 40 mg i.v.:

Para la úlceras duodenal, la úlcera gástrica y la esofagitis por reflujo moderada y grave, los estudios abiertos han demostrado que pantoprazol 40 mg/d por vía oral es igual de eficaz y seguro que pantoprazol 40 mg/d i.v. en cuanto a la curación de la esofagitis por reflujo, y que las formulaciones oral e i.v. de pantoprazol 40 mg son equivalentes en su capacidad para suprimir la producción de ácido gástrico. El tratamiento con pantoprazol en estos estudios fue bien tolerado y presentó una relación favorable entre beneficio y riesgo. En lo que se refiere al síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras, dos estudios demostraron que pantoprazol 80 mg i.v. dos veces al día durante 6 días como máximo fue eficaz y seguro para controlar el ácido gástrico. En otro estudio realizado en pacientes con SZE que recibían tratamiento estable con un IBP oral se observó que el cambio a pantoprazol i.v. en dosis de 80 mg a 120 mg cada 8 a 12 horas fue capaz de controlar la producción de ácido. El CHMP consideró que la eficacia clínica demostrada de pantoprazol 40 mg por vía oral y la equivalencia documentada de

pantoprazol 40 mg oral y pantoprazol 40 mg i.v. justifican su uso en el tratamiento de esofagitis por reflujo moderada y grave, úlcera duodenal, úlcera gástrica y SZE y otras enfermedades hipersecretoras.

El CHMP señaló que todas las indicaciones han sido justificadas previamente en su totalidad y aprobó tres indicaciones terapéuticas armonizadas para la formulación intravenosa de 40 mg.

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

Pantoprazol 20 mg comprimidos gastroresistentes

El CHMP examinó la propuesta del TAC y aprobó un texto armonizado para esta sección. Se observó que el consumo concomitante de alimentos no influye en el AUC ni en la concentración sérica máxima, pero que incrementaría la variabilidad del intervalo hasta la absorción. Se armonizaron las instrucciones que indicaban que los comprimidos no deben masticarse ni aplastarse y que han de tragarse enteros 1 hora antes de las comidas con un poco de agua.

Se analizó la seguridad durante el tratamiento a largo plazo y los datos recopilados desde la concesión de la autorización inicial del producto confirman la seguridad a largo plazo.

El tratamiento durante 2 a 4 semanas suele lograr el alivio de los síntomas y, si esto no fuera suficiente, habitualmente se alcanza el alivio en otras 4 semanas en los pacientes de 12 años o más. Una vez logrado el alivio de los síntomas, si éstos reaparecen pueden controlarse con un tratamiento a demanda de 20 mg una vez al día, en caso necesario.

Se consideró que los pacientes que siguen tratamiento a largo plazo deben vigilarse periódicamente, sobre todo cuando el período de tratamiento es mayor de un año. En cuanto al uso en adolescentes y a la seguridad y eficacia en los niños, Protium no está recomendado para niños y adolescentes menores de 12 años debido a que apenas hay datos sobre seguridad y eficacia en este grupo de edad.

En lo que se refiere al tratamiento a demanda, los datos indican que el pantoprazol en una dosis diaria de 20 mg durante 4 semanas es eficaz y seguro en el tratamiento de la ERGE leve y los síntomas relacionados y que la ampliación de la duración del tratamiento a 8 semanas incrementó las tasas de curación acumuladas. El CHMP se mostró de acuerdo en que el tratamiento a demanda es una opción adecuada para la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática.

En lo que respecta a las poblaciones especiales, en concreto, a los pacientes con insuficiencia hepática, el CHMP señaló que se dispone de información específica relacionada con el control de las enzimas hepáticas y la suspensión del tratamiento en la insuficiencia hepática grave y llegó a la conclusión de que no debe superarse la dosis diaria de 20 mg de pantoprazol. No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal ni en los pacientes de edad avanzada, dado que la vía principal de eliminación del pantoprazol es hepática; por tanto, la disfunción renal apenas afecta a la eliminación de pantoprazol, y el ligero aumento del AUC y la C_{max} observado en los pacientes de edad avanzada en comparación con los voluntarios jóvenes no se considera clínicamente relevante.

Pantoprazol 40 mg comprimidos gastroresistentes

El CHMP examinó la propuesta del TAC y aprobó un texto armonizado para esta sección. Se armonizó la recomendación sobre la forma de administración de los comprimidos con la aprobada para la formulación de 20 mg. La dosis, la pauta y la duración del tratamiento están de acuerdo con la práctica clínica. Las opiniones de los expertos son unánimes en la recomendación de la administración de los IBP dos veces al día para mejorar el alivio de los síntomas en los pacientes con síndrome de ERGE esofágico que no responden de forma satisfactoria al tratamiento una vez al día. Los metaanálisis presentados y los estudios clínicos controlados apoyan la eficacia de las combinaciones propuestas para la erradicación de *H. pylori*, pero con grandes divergencias entre los Estados miembros. La claritromicina, el metronidazol, el tinidazol

y la amoxicilina se utilizan de forma generalizada en Europa para la erradicación de *H. pylori*, aunque la prevalencia de la resistencia de esta bacteria a los antimicrobianos varía en cada región y el uso de otros antibióticos basado en las tasas de resistencia locales puede mejorar las tasas de erradicación. De manera análoga, se debate la duración más eficaz del tratamiento, ya que las directrices europeas contradicen los estudios recientes, que podrían reflejar tasas variables de resistencia en las poblaciones estudiadas. En la actualidad, el tratamiento triple durante siete días sigue siendo una duración válida y rentable del tratamiento. El CHMP consideró que la duración óptima es de una semana y que podría recomendarse un ciclo adicional de siete días en casos concretos. Se ha aprobado el texto que se refiere al “asesoramiento local oficial”, ya que permite la inclusión de otros antibióticos sin mencionar todas las opciones utilizadas en cada país.

Basándose en los datos disponibles de los ensayos clínicos, se consideraron justificadas las directrices posológicas armonizadas para el uso de monoterapia cuando el tratamiento de combinación no es una opción y la posología para el síndrome de Zollinger-Ellison y otros procesos hipersecretorios. De acuerdo con la evaluación de los comprimidos gastroresistentes de 20 mg, Protium no está recomendado en niños menores de 12 años. El CHMP también afirmó que no debe superarse la dosis diaria de 20 mg de pantoprazol en los pacientes con insuficiencia hepática grave. En los pacientes con insuficiencia renal no son necesarios ajustes de la dosis, ya que la vía de eliminación principal del pantoprazol es hepática; por consiguiente, la disfunción renal apenas afecta a la eliminación.

Protium no debe utilizarse en combinación para la erradicación de *H. pylori* en pacientes con insuficiencia renal o disfunción hepática moderada o grave, ya que actualmente no se dispone de datos sobre eficacia y seguridad del tratamiento combinado para estos pacientes. En cuanto a los pacientes de edad avanzada y a los pacientes con insuficiencia hepática leve, no es necesario ajustar la dosis.

Pantoprazol 40 mg i.v.

El CHMP examinó la propuesta del TAC y aprobó un texto armonizado para esta sección. La dosis y la pauta para las indicaciones son adecuadas, en función de los datos disponibles con pantoprazol 40 mg oral y la equivalencia farmacodinámica y terapéutica de pantoprazol 40 mg i.v. La experiencia en los niños es escasa y, por consiguiente, Protium i.v. 40 mg polvo para solución inyectable no se recomienda en pacientes menores de 18 años hasta que se disponga de más datos. Se introdujeron en la sección 4.2 recomendaciones posológicas para las poblaciones especiales. En los pacientes con insuficiencia hepática, sólo se recomienda un máximo de 20 mg diarios, aunque no puede respaldarse la posología propuesta de 40 mg en días alternos pues no se ha abordado la falta de datos de eficacia.

Sección 4.3 – Contraindicaciones

En cuanto a pantoprazol 20 mg comprimidos, el CHMP aceptó la propuesta del TAC y aprobó un texto armonizado. En concreto, se ha trasladado la interacción entre el atazanavir y otros IBP a las secciones 4.4 y 4.5. La bibliografía indica que esta interacción existe y está relacionada con los cambios del pH gástrico que pueden disminuir la biodisponibilidad del atazanavir y otros fármacos contra el VIH cuya absorción depende del pH. Sin embargo, teniendo en cuenta que puede superarse, no es apropiado incluir una contraindicación. No se recomienda la administración conjunta de atazanavir con inhibidores de la bomba de protones y, si esta combinación farmacológica se considera imprescindible, se recomienda una estrecha vigilancia clínica y evitar las dosis altas de inhibidores de la bomba de protones. En la sección 4.5 se afirma que la administración conjunta de atazanavir y otros fármacos contra el VIH cuya absorción depende del pH con inhibidores de la bomba de protones podría reducir de forma considerable la biodisponibilidad de estos medicamentos contra el VIH y afectar a la eficacia. El CHMP no consideró justificado contraindicar pantoprazol 20 mg en los pacientes con insuficiencia hepática.

En cuanto a la formulación en comprimidos de pantoprazol 40 mg, el CHMP aceptó la propuesta del TAC y aprobó un texto armonizado. Podría ser necesario reducir la dosis de pantoprazol en los pacientes con

insuficiencia hepática grave, y las enzimas hepáticas han de vigilarse de forma regular durante el tratamiento con pantoprazol. Dado que no se ha investigado la eficacia de pantoprazol en dosis bajas (20 mg) en el tratamiento triple para la erradicación de *H. pylori*, el uso del Protium se considera contraindicado y estos pacientes no pueden recibir la dosis necesaria para erradicar esta infección (40 mg dos veces al día). Para reducir el riesgo en esta población, la afirmación se traslada a la sección 4.2. En lo que se refiere a la hipersensibilidad y al uso concomitante de atazanavir, son válidas las observaciones señaladas para la dosis de 20 mg en comprimidos.

En cuanto a la formulación i.v. de pantoprazol 40 mg, el CHMP aceptó la propuesta del TAC y aprobó un texto armonizado, especialmente en cuanto a la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. En lo que se refiere a la hipersensibilidad y al uso concomitante de atazanavir, son válidas las observaciones señaladas para la dosis de 20 mg en comprimidos.

Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo

El CHMP examinó la propuesta del TAC para esta sección. La afirmación sobre un posible incremento de las infecciones digestivas se sustenta en un estudio de casos y controles en el que se comparó a 6.414 pacientes con un episodio de gastroenteritis (GE) con un grupo de 50.000 controles sanos y se demostró que el uso de IBP se asocia a un mayor riesgo de GE bacteriana, con independencia de la duración del tratamiento. La duplicación de la dosis del IBP aumentó aún más el riesgo de GE, y *Campylobacter* y *Salmonella* fueron los agentes responsables con mayor frecuencia. El CHMP señaló también que la bibliografía publicada sobre el uso simultáneo de IBP y clopidogrel indica que el clopidogrel puede ser menos eficaz en los pacientes tratados con IBP y solicitó al TAC que comentara esta posible interacción. El TAC analizó el uso concomitante de IBP y clopidogrel, y apreció una tendencia hacia una posible interacción clínica entre los IBP y el clopidogrel. Sin embargo, se consideró que los estudios epidemiológicos eran contradictorios y heterogéneos y los estudios clínicos de FD/FC no demostraron específicamente ninguna consecuencia de pantoprazol sobre el efecto antiplaquetario de clopidogrel, lo que fue tranquilizador. El CHMP solicitó la opinión del subgrupo cardiovascular del Grupo de trabajo sobre eficacia (EWP-CVS) acerca de esta cuestión. El EWP-CVS llegó a la conclusión de que no había pruebas que demostraran la existencia de una interacción entre el pantoprazol y el clopidogrel. Por consiguiente, el CHMP decidió que no estaba justificado incluir una afirmación relativa a esta interacción. En conclusión, el CHMP aprobó un texto armonizado para la sección 4.4.

En concreto, para los comprimidos de 20 mg, se añadió una declaración que recomendaba que los pacientes que reciben tratamientos prolongados deben vigilarse periódicamente, sobre todo cuando se supera un período de tratamiento de 1 año. Se añadieron advertencias relacionadas con la prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por los AINE. En referencia concreta a los comprimidos de 40 mg, se incluyó información relativa a los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras y se suprimió la frase “El diagnóstico de esofagitis por reflujo debe confirmarse mediante endoscopia”, pues ésta ya no es la práctica clínica. Se añadieron advertencias relacionadas con el tratamiento a largo plazo y la prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por los AINE, y se mantuvo la frase referente a los pacientes con insuficiencia hepática.

Sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El CHMP examinó la propuesta del TAC y aprobó un texto armonizado para esta sección. En particular, se aprobaron una descripción de la vía metabólica que refleja adecuadamente lo que se sabe sobre el metabolismo del pantoprazol y un texto sobre las interacciones con los antibióticos. La mención específica del levonorgestrel y el etinilestradiol está justificada, ya que no es posible hacer una generalización extensiva a todo el grupo de anticonceptivos orales. Está justificada la inclusión de sustancias en cuyo metabolismo se sabe que participan el CYP 3A4 o CYP 2C19 (como carbamazepina, diazepam, glibenclamida y nifedipino). La inclusión de las sustancias diclofenaco, naproxeno y piroxicam está

justificada, dado que se recomienda su prescripción conjunta en la indicación para la prevención de las úlceras relacionadas con los AINE y se mencionan por separado. La inclusión aparte de la cafeína y el etanol se justifica por su uso generalizado.

Sección 4.6 – Embarazo y lactancia

El CHMP examinó la propuesta del TAC y aprobó un texto armonizado para esta sección, que es aplicable a todas las formulaciones de Protium. Aunque un estudio multicéntrico indica que el uso de IBP durante el primer trimestre del embarazo no se asocia a un aumento del riesgo teratogéno, la experiencia clínica durante el embarazo es escasa. Por consiguiente, el pantoprazol sólo debe utilizarse cuando los efectos beneficiosos superen los posibles riesgos. Lo mismo se aplica durante el periodo de lactancia. Aparte de un solo caso clínico que indicó un ligero problema para el lactante, no existe experiencia clínica adicional. En la sección 4.6 se afirma que *“La decisión de continuar o suspender la lactancia o de continuar o suspender el tratamiento con Protium debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Protium para la madre”*.

Sección 4.7 – Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El CHMP examinó la propuesta del TAC y aprobó un texto armonizado para esta sección, que es aplicable a todas las formulaciones de Protium. Dado que el TAC presentó un estudio realizado para aportar información acerca de los efectos del pantoprazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, en la sección 4.7 se afirma ahora que *“Pueden producirse reacciones adversas al medicamento, como mareo y alteraciones visuales (ver sección 4.8). Los pacientes afectados no deben conducir ni utilizar máquinas”*.

Sección 4.8 – Reacciones adversas

El CHMP examinó la propuesta del TAC y aprobó un texto armonizado para esta sección, que es aplicable a todas las formulaciones de Protium. Se han aclarado el texto general de la clasificación por frecuencias y las reacciones adversas observadas a partir de la experiencia poscomercialización y se ha revisado la frecuencia de determinados acontecimientos. En particular, se ha añadido la ginecomastia a la lista de efectos adversos. Se revisaron el método y el enfoque estadístico junto con los datos presentados y el CHMP consideró que la frecuencia estimada era adecuada.

Sección 4.9 – Sobredosis

El CHMP examinó la propuesta del TAC y aprobó un texto armonizado para esta sección. En concreto, no se espera que haya riesgos específicos en relación con la sobredosis y el TAC citó varios estudios que mostraban que las dosis de 120 mg/d, e incluso de 320 mg/d, por vía oral durante varios años en pacientes aislados y de 240 mg i.v. fueron bien toleradas.

Sección 5 – Propiedades farmacológicas

El CHMP aprobó un texto armonizado para todos los apartados de la sección 5. En concreto, se armonizó el texto sobre farmacocinética general, biodisponibilidad, características en pacientes o grupos especiales de sujetos y características en pacientes o grupos de especiales de sujetos y en los niños. En la sección 6.6, en relación con la formulación i.v., se aprobó un texto con información detallada sobre la reconstitución de la solución y sobre las precauciones especiales.

Armonización de CMC

El TAC presentó el módulo 2.3 para pantoprazol comprimidos gastroresistentes 20 y 40 mg fechado en marzo de 2009 y para pantoprazol polvo para solución inyectable fechado en diciembre de 2008, así como el módulo 3 para pantoprazol comprimidos gastroresistentes 20 y 40 mg y para pantoprazol polvo para solución inyectable con fecha de abril de 2009. Se armonizó el expediente para el principio activo y el CHMP tuvo en cuenta la monografía de la Farmacopea Europea. El CHMP consideró que la información general del principio activo era aceptable. En general, la aclaración de la estructura, el análisis de lotes, las especificaciones y los ensayos de estabilidad se consideraron aceptables. De manera análoga, se armonizó el expediente del medicamento (comprimidos gastroresistentes). La caracterización de los comprimidos, el cumplimiento de los excipientes con los requisitos de la Farmacopea Europea, las especificaciones para la disolución, los análisis de colorantes, estrés e impurezas, los certificados de análisis de las sustancias de referencia y el acondicionamiento y los envases se consideran, en general, aceptables. Por último, se armonizó el expediente del medicamento (polvo para solución inyectable). El desarrollo farmacéutico, la descripción de los fabricantes y de sus actividades, el acondicionamiento y los envases, los excipientes utilizados, las especificaciones para la aprobación, el límite inferior usado en los análisis para las especificaciones del periodo de validez del medicamento, la inclusión de sustancias relacionadas, el ensayo de pureza de pico, las normas de referencia del principio activo y las sustancias relacionadas y la estabilidad del medicamentos se consideran, en general, aceptables.

En el Módulo 1, las autorizaciones de fabricación actuales presentadas para todos los fabricantes de los medicamentos en los países de la UE y los certificados de BPF de los inspectores de la UE para los fabricantes de los medicamentos en los países no pertenecientes a la UE, junto con la declaración del QP del fabricante para la aprobación del principio activo en la UE se consideraron aceptables. En conclusión, la información presentada era en general adecuada; no obstante, se identificaron diversas cuestiones secundarias pendientes. El CHMP considera suficiente el compromiso de resolver estas cuestiones, y para reducir el trabajo administrativo, se propone un periodo común de 1 año tras la emisión de la decisión de la CE para todos los documentos de respuesta, que deberán entregarse en un solo paquete de datos (véase el Anexo IV).

En conclusión, el procedimiento de armonización dio lugar a la aprobación por el CHMP de un conjunto armonizado de información del producto para las tres formulaciones de Protium afectadas por el procedimiento, y el CHMP señaló que la relación entre beneficio y riesgo de Protium y otros medicamentos relacionados era favorable.

En resumen, el CHMP aprobó los siguientes grupos de indicaciones para Protium y otros medicamentos relacionados:

20 mg comprimidos gastroresistentes

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática
- Tratamiento a largo plazo y prevención de la recidiva en la esofagitis por reflujo
- Prevención de las úlceras gastroduodenales inducidas por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no selectivos en pacientes de riesgo con necesidad de tratamiento crónico con AINE (ver sección 4.4)

40 mg comprimidos gastroresistentes

- Esofagitis por reflujo
- Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en combinación con los antibióticos adecuados en pacientes con úlceras asociadas a *H. pylori*
- Úlcera gástrica y duodenal
- Síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras

40 mg polvo para solución inyectable por vía intravenosa (i.v.)

- Esofagitis por reflujo

- Úlcera gástrica y duodenal
- Síndrome de Zollinger-Ellison y otras enfermedades hipersecretoras

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO

Considerando

- que el ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el prospecto y el etiquetado,

- que se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y del debate científico en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Protium y otros medicamentos relacionados (ver Anexo I). En el Anexo IV se enumeran las condiciones de la autorización de comercialización recomendadas.