

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE,
PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION DE PROTIUM ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Protiium (pantoprazole) est un inhibiteur de la pompe à protons et est utilisé dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO), une maladie dans laquelle un reflux d'acide de l'estomac provoque des brûlures d'estomac et des lésions de l'œsophage. Il est également utilisé pour traiter des affections dans lesquelles l'estomac produit trop d'acide, comme le syndrome de Zollinger-Ellison. Protiium agit en diminuant la quantité d'acide produite par l'estomac. Le pantoprazole n'est pas enregistré en Islande ni à Malte. Dans tous les autres pays de l'Union européenne (UE) et en Norvège, le pantoprazole 20 mg et 40 mg, comprimés gastrorésistants, sont enregistrés. Il n'existe aucune autorisation de mise sur le marché pour le pantoprazole i.v., poudre pour solution injectable, en Bulgarie, Estonie, Lettonie ni en Lituanie. Protiium a été inclus dans la liste des produits pour l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit (RCP), établie par le groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (humain), le CMD(h), conformément à l'article 30, paragraphe 2 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. En accord avec l'EMA, le module 3 a également été harmonisé pendant cette procédure.

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques

Indications proposées pour le pantoprazole 20 mg comprimés gastrorésistants

Le CHMP a pris note de la proposition du TAMM. Pour le traitement du reflux léger et des symptômes associés, plusieurs études menées chez des patients adultes présentant un RGO léger ont montré que le pantoprazole était d'une efficacité supérieure à celle du placebo et de la ranitidine s'agissant du soulagement des symptômes clés du RGO (brûlures d'estomac, régurgitation d'acide, douleur en avalant) et de la guérison des lésions, et d'une efficacité comparable à celle de l'oméprazole et du lansoprazole en ce qui concerne le taux de soulagement des symptômes et de guérison chez les patients présentant un RGO léger. Ces résultats étaient étayés par plusieurs lignes directrices recommandant l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) dans le traitement du RGO, indépendamment de sa gravité. Pour la gestion à long terme et la prévention de la rechute de l'œsophagite par reflux, le TAMM a résumé 7 études de traitement de longue durée (entre 6 et 12 mois) montrant que le pantoprazole est d'une efficacité supérieure, s'agissant du maintien de la guérison et des taux de rechute, comparée à celle du placebo et de la ranitidine. Il a été montré que la rechute de l'œsophagite érosive chez les sujets présentant un RGO était considérablement diminuée par le traitement par les IPP et que les symptômes de reflux étaient également mieux contrôlés sous traitement par des IPP à une dose de maintien que sous placebo. Dans le cas de l'œsophagite non érosive, le traitement par les IPP s'est également avéré constituer une stratégie raisonnable de contrôle des symptômes, mais le rôle du traitement quotidien de maintien est moins évident que celui de l'utilisation «à la demande».

Pour la prévention des ulcères gastroduodénaux induits par des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs, un résumé de trois études cliniques a été présenté, montrant une supériorité du pantoprazole par rapport au placebo et au misoprostol et une efficacité similaire à celle de l'oméprazole. La liaison entre les AINS et la présence de complications gastro-intestinales (GI) supérieures est considérée comme étant bien établie et une preuve de l'aggravation par l'acide des lésions induites par les AINS justifie une minimisation de ces dernières par une suppression de l'acide.

En conclusion, sur la base des données présentées par le TAMM et les preuves cliniques existantes, le CHMP a adopté trois indications thérapeutiques harmonisées pour le pantoprazole 20 mg comprimés gastrorésistants.

Indications proposées pour le pantoprazole 40 mg comprimés gastrorésistants

Le CHMP a pris note des résultats des études cliniques randomisées présentées, démontrant que le pantoprazole est thérapeutiquement supérieur au placebo et à la ranitidine chez les patients présentant une œsophagite par reflux modérée à sévère et équivalent s'agissant des taux de guérison après 4 à 8 semaines et/ou du soulagement des symptômes après 2 à 4 semaines de traitement par l'oméprazole,

l'ésoméprazole et le lansoprazole. Un grand volume de données étayent le traitement de patients présentant des syndromes de RGO par des médicaments antisécrétoires et il existe de nombreuses preuves, qu'en tant que classe de médicaments, les IPP sont plus efficaces chez ces patients que les antagonistes du récepteur H2.

Pour l'association avec deux antibiotiques appropriés pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients présentant des ulcères peptiques dans le but de réduire la récurrence des ulcères duodénaux et gastriques dus à ce micro-organisme, on dispose de bonnes connaissances sur l'éradication de *H. pylori* et le rôle des IPP. Actuellement, les ulcères liés à une infection par *H. pylori* peuvent être guéris et leur récurrence peut être évitée; chez les patients naïfs de traitement par des AINS et présentant une infection par *H. pylori*, le pantoprazole est plus efficace que le placebo s'agissant de la prévention de l'ulcère peptique et du saignement gastro-intestinal supérieur à six mois. La résistance aux antibiotiques est une cause majeure d'échec des traitements et comme la prévalence de la résistance chez *H. pylori* présente une variation régionale, d'autres antibiotiques choisis en fonction des taux de résistance locale peuvent améliorer les taux d'éradication. En ce qui concerne l'ulcère duodéal, les données issues de plusieurs études randomisées ont été présentées, comparant le pantoprazole avec la ranitidine. La supériorité du pantoprazole par rapport à la ranitidine et des taux de guérison comparables après deux et quatre semaines de traitement par l'oméprazole ont été démontrés. Une étude randomisée de détermination de la dose a montré des différences statistiquement significatives entre les doses de 20 mg et 40 mg, indiquant ainsi qu'une dose quotidienne de 40 mg de pantoprazole constitue la dose recommandée efficace et sûre. Pour l'ulcère gastrique, les données de deux études cliniques et d'une méta-analyse ont été présentées. Les études ont montré que le pantoprazole est supérieur à la ranitidine et comparable à l'oméprazole dans la guérison de l'ulcère, tandis que la méta-analyse suggère que le traitement médicamenteux de première intention chez les patients diagnostiqués comme présentant un ulcère gastrique doit être un traitement par un IPP préférentiellement à un antagoniste du récepteur H2.

Enfin, pour le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) et d'autres états hypersécrétoires pathologiques, les données de deux études portant sur la comparaison de l'efficacité du pantoprazole s'agissant de la diminution de la sécrétion d'acide gastrique chez 11 patients présentant un SZE, qui avaient précédemment reçu de l'oméprazole et du lansoprazole, ont été présentées. Il a été montré que le pantoprazole était d'une efficacité équivalente à celle des autres IPP en termes d'effet antisécrétoire. De nombreuses études ont démontré que les IPP sont à la fois efficaces et bien tolérés chez les patients souffrant d'états hypersécrétoires; par conséquent, ils constituent actuellement les agents anti-sécrétoires de choix pour le contrôle de l'hypersécrétion d'acide gastrique. En conclusion, sur la base des données présentées par le TAMM et les preuves cliniques existantes, les indications proposées sont considérées comme appropriées; cependant, le CHMP a proposé une nouvelle formulation pour l'œsophagite par reflux modérée et sévère, tenant compte de la classification actuelle des reflux gastro-œsophagiens. De plus, l'indication d'éradication de *H. pylori* a été simplifiée.

Le CHMP a adopté quatre indications thérapeutiques harmonisées pour le pantoprazole 40 mg comprimés gastrorésistants.

Indications proposées pour le pantoprazole 40 mg i.v.:

Pour l'ulcère duodéal, l'ulcère gastrique et l'œsophagite par reflux modérée et sévère, des études ouvertes ont montré que le pantoprazole 40 mg/j p.o. présente une efficacité et une sécurité comparables à celles du pantoprazole 40 mg/j i.v. dans la guérison de l'œsophagite par reflux, et que les formulations p.o. et i.v. du pantoprazole 40 mg sont équivalentes quant à leur capacité de suppression de la production d'acide gastrique. Dans ces études, le traitement par le pantoprazole était bien toléré et présentait un rapport bénéfice-risque favorable. Pour le syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres états hypersécrétoires pathologiques, deux études ont montré que le pantoprazole à raison de 80 mg i.v. deux fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 6 jours était efficace et sûr pour le contrôle de l'acide gastrique. Une étude supplémentaire menée chez des patients présentant un SZE sous traitement stable par des IPP par voie orale a montré qu'un passage au pantoprazole i.v. à des doses de 80 à 120 mg toutes les 8 à 12 heures permettait de contrôler la production d'acide. Le CHMP a estimé que l'efficacité clinique prouvée du pantoprazole 40 mg p.o. et l'équivalence documentée du pantoprazole 40 mg p.o. et du pantoprazole 40 mg i.v. justifient leur utilisation dans le traitement de

l'œsophagite par reflux modérée et sévère, l'ulcère duodénal, l'ulcère gastrique et le SZE, ainsi que d'autres états hypersécrétoires pathologiques.

Le CHMP a constaté que toutes les indications ont été entièrement justifiées auparavant et a adopté trois indications thérapeutiques harmonisées pour la formulation 40 mg par voie intraveineuse.

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Pantoprazole 20 mg comprimés gastro-résistants

Le CHMP a pris note de la proposition du TAMM et a adopté un texte harmonisé pour cette rubrique. Il a été noté que l'ingestion concomitante d'aliments n'avait aucune influence sur l'ASC et la concentration sérique maximale, mais que la variabilité du temps de réponse sera augmentée. Les instructions indiquant qu'il ne faut pas mâcher ou écraser les comprimés, mais les avaler entiers 1 heure avant un repas avec un peu d'eau, ont été harmonisées.

La sécurité du traitement de longue durée a été discutée et les données collectées depuis l'autorisation initiale du produit confirment la sécurité à long terme.

Le traitement pendant 2 à 4 semaines entraîne en général un soulagement des symptômes et si cela s'avère insuffisant, le soulagement des symptômes interviendra normalement dans les 4 semaines suivantes chez les patients âgés de 12 ans et au-delà. Lorsque le soulagement des symptômes a été obtenu, la réapparition de ces derniers peut être contrôlée en utilisant une posologie à la demande de 20 mg par jour, en cas de besoin.

Il a été considéré que les patients sous traitement de longue durée devaient rester sous surveillance régulière, en particulier dans le cas d'une durée de traitement supérieure à 1 an. Concernant l'utilisation chez les adolescents et la sécurité et l'efficacité chez les enfants, il n'est pas recommandé d'utiliser Protium chez les enfants de moins de 12 ans, en raison de données de sécurité et d'efficacité limitées dans ce groupe d'âge.

En ce qui concerne le traitement à la demande, les données montrent que le pantoprazole à la dose quotidienne de 20 mg pendant 4 semaines est efficace et sûr dans le traitement du RGO léger et de ses symptômes associés et qu'une prolongation de la durée du traitement à 8 semaines a conduit à une augmentation des taux de guérison cumulés. Le CHMP a convenu que le traitement à la demande constitue une option appropriée pour le reflux gastro-œsophagien symptomatique.

Pour ce qui est des populations spéciales, le CHMP a constaté que pour les patients présentant une insuffisance hépatique, des informations spécifiques relatives à la surveillance des enzymes hépatiques et à l'interruption du traitement en cas d'insuffisance hépatique sévère sont disponibles et il a conclu qu'il convient de ne pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg de pantoprazole. Aucun ajustement de la dose n'est considéré comme nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale et chez les patients âgés, dans la mesure où la principale voie d'élimination du pantoprazole est la voie hépatique; une dysfonction rénale n'entraîne donc qu'une modification minimale de l'élimination du pantoprazole et la légère augmentation de l'ASC et de la C_{max} chez les personnes âgées par comparaison à celles de volontaires jeunes n'est pas considérée comme cliniquement importante.

Pantoprazole 40 mg comprimés gastro-résistants

Le CHMP a pris note de la proposition du TAMM et a adopté un texte harmonisé pour cette rubrique. La recommandation relative à la manière de prendre les comprimés a été alignée sur celle de la formulation à 20 mg. La dose, le rythme des prises et la durée du traitement sont conformes aux pratiques cliniques. Les avis des spécialistes sont unanimes pour recommander une posologie biquotidienne d'IPP pour augmenter le soulagement des symptômes chez les patients présentant un syndrome de RGO avec une réponse non satisfaisante à un traitement à une seule prise par jour. Les méta-analyses et les études cliniques contrôlées présentées étayaient l'efficacité des associations proposées pour l'éradication de *H. pylori*, mais avec des divergences importantes entre les États membres. La clarithromycine, le métronidazole, le tinidazole et l'amoxicilline sont largement utilisés en Europe pour l'éradication de *H. pylori*; cependant, la prévalence de la résistance antimicrobienne

chez *H. pylori* présente une variabilité régionale et le choix d'autres antibiotiques en fonction des taux de résistance locale peut améliorer les taux d'éradication. De même, la durée de traitement la plus efficace est débattue, car les lignes directrices européennes contredisent de récentes études, ce qui peut refléter des taux de résistance variables au sein des populations étudiées. Pour le moment, sept jours de trithérapie reste une durée de traitement valable et rentable. Le CHMP a estimé que la durée optimale est d'une semaine et qu'un autre cycle de traitement de sept jours pourrait être recommandé dans des cas individuels. Le texte faisant référence aux «directives officielles locales» est accepté, car il permet d'inclure d'autres antibiotiques sans énumérer toutes les possibilités utilisées au niveau national.

Sur la base des données disponibles issues d'études cliniques, les lignes directrices harmonisées relatives au dosage pour une monothérapie, lorsqu'un traitement associé n'est pas une option, ainsi que la posologie pour le syndrome Zollinger-Ellison et d'autres états hypersécrétoires pathologiques, ont été considérées comme justifiées. En concordance avec l'évaluation des comprimés gastrorésistants de 20 mg, Protium n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans. Le CHMP a également indiqué qu'il convient de ne pas dépasser une dose quotidienne de 20 mg de pantoprazole chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Chez les patients insuffisants rénaux, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire, car la principale voie d'élimination du pantoprazole est hépatique; une dysfonction rénale n'entraîne donc qu'une modification minimale de l'élimination.

Protium ne doit pas être utilisé en traitement associé pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients présentant une dysfonction rénale ou une insuffisance hépatique modérée à sévère, dans la mesure où actuellement il n'y a pas de données disponibles sur l'efficacité et la sécurité du traitement associé chez ces patients. Concernant les personnes âgées et les patients présentant une insuffisance hépatique légère, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Pantoprazole 40 mg i.v.

Le CHMP a pris note de la proposition du TAMM et a adopté un texte harmonisé pour cette rubrique. La dose et le rythme d'administration pour les indications sont appropriés, sur la base des données disponibles pour le pantoprazole 40 mg p.o. et de l'équivalence pharmacodynamique et thérapeutique du pantoprazole 40 mg i.v. L'expérience acquise chez les enfants est limitée et par conséquent Protium i.v. 40 mg poudre pour solution injectable n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans, jusqu'à ce que des données supplémentaires deviennent disponibles. Des recommandations de doses dans les populations spéciales ont été introduites dans la rubrique 4.2. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, seule une dose maximale quotidienne de 20 mg est recommandée, bien que la posologie proposée de 40 mg un jour sur deux ne puisse être indiquée, dans la mesure où le manque de données d'efficacité n'a pas été traité.

Rubrique 4.3 - Contre-indications

Pour le pantoprazole 20 mg comprimés, le CHMP a pris note de la proposition du TAMM et a adopté un texte harmonisé. En particulier, l'interaction entre l'atazanavir et d'autres IPP a été déplacée aux rubriques 4.4 et 4.5. La littérature montre que cette interaction existe et est liée aux modifications du pH gastrique pouvant entraîner une diminution de la biodisponibilité de l'atazanavir et d'autres médicaments anti-VIH dont l'absorption est pH-dépendante. Toutefois, comme il est possible d'y remédier, une contre-indication est inappropriée. La co-administration d'atazanavir et d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée et si l'association d'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée inévitable, il est recommandé de mettre en place une surveillance clinique étroite, tout en évitant de fortes doses d'inhibiteurs de la pompe à proton. La rubrique 4.5 mentionne qu'une co-administration d'atazanavir et d'autres médicaments anti-VIH dont l'absorption est pH-dépendante avec des inhibiteurs de la pompe à protons pourrait entraîner une diminution substantielle de la biodisponibilité de ces médicaments anti-VIH et avoir un effet sur l'efficacité. Le CHMP a estimé qu'il n'est pas justifié de contre-indiquer le pantoprazole 20 mg chez les patients insuffisants hépatiques.

Pour la formulation pantoprazole 40 mg comprimés, le CHMP a pris note de la proposition du TAMM et a adopté un texte harmonisé. Le dosage du pantoprazole peut devoir être diminué chez les patients

présentant une insuffisance hépatique sévère et les enzymes hépatiques doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement par le pantoprazole. L'efficacité du pantoprazole à faible dose (20 mg) dans la trithérapie d'éradication de *H. pylori* n'ayant pas fait l'objet de recherches, l'utilisation de Protium est considérée comme contre-indiquée et la dose nécessaire pour éradiquer cette infection (40 mg deux fois par jour) ne peut être administrée à ces patients. Afin de réduire le risque dans cette population, la formule a été déplacée à la rubrique 4.2. Concernant l'hypersensibilité et l'utilisation concomitante d'atazanavir, les commentaires formulés pour le comprimé 20 mg sont applicables.

Pour la formulation pantoprazole 40 mg i.v., le CHMP a pris note de la proposition du TAMM et a adopté un texte harmonisé, en particulier pour ce qui concerne l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres composants. Concernant l'hypersensibilité et l'utilisation concomitante d'atazanavir, les commentaires formulés pour la dose du comprimé 20 mg sont applicables.

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le CHMP a pris note de la proposition du TAMM pour cette rubrique. La mention relative à une augmentation possible des infections gastro-intestinales est étayée par une étude cas-témoin portant sur la comparaison de 6.414 patients présentant un épisode de gastroentérite (GE) avec un groupe de témoins sains de 50.000 personnes, montrant que l'utilisation d'IPP est associée à une augmentation du risque de GE bactérienne, indépendamment de la durée du traitement. Le fait de doubler la dose d'IPP a augmenté d'autant le risque de GE, *Campylobacter* et *Salmonella* étant les agents responsables les plus fréquents. Le CHMP a également constaté que la littérature publiée sur l'utilisation concomitante d'IPP et de clopidogrel suggère que le clopidogrel peut être moins efficace chez les patients recevant des IPP et a demandé au TAMM de discuter cette possibilité d'interaction. Le TAMM a discuté l'utilisation concomitante d'IPP et de clopidogrel, en notant une tendance d'interaction clinique possible entre les IPP et le clopidogrel. Cependant, les études épidémiologiques ont été considérées comme contradictoires et hétérogènes et les études cliniques des propriétés pharmacodynamiques/pharmacocinétiques n'ont pas permis de démontrer un impact quelconque du pantoprazole spécifiquement sur l'effet antiplaquettaire du clopidogrel, ce qui était rassurant. Le CHMP a demandé le concours du sous-groupe de travail sur les questions cardiovasculaires du groupe de travail sur l'efficacité (EWP-CVS) sur ce problème. Le sous-groupe EWP-CVS a conclu qu'il n'y avait pas de preuve à l'appui d'une interaction entre le pantoprazole et le clopidogrel. Le CHMP a donc décidé qu'une mention concernant cette interaction n'était pas justifiée. En conclusion, le CHMP a adopté un texte harmonisé pour la rubrique 4.4.

Spécialement pour la formulation 20 mg comprimés, une phrase a été introduite recommandant que les patients sous traitements prolongés doivent bénéficier d'une surveillance régulière, en particulier quand la durée du traitement est supérieure à 1 an. Des mises en garde relative à la prévention des ulcères gastroduodénaux induits par les AINS ont été ajoutées. En particulier pour la formulation 40 mg comprimés, des informations concernant les patients présentant un syndrome de Zollinger-Ellison et d'autres états hypersécrétoires pathologiques ont été incluses et la phrase «Le diagnostic d'œsophagite par reflux doit être confirmé par endoscopie» a été supprimée, car elle ne correspond plus à la pratique clinique. Des mises en garde concernant le traitement de longue durée et pour la prévention des ulcères gastroduodénaux induits par les AINS ont été ajoutées et la mention relative aux patients insuffisants hépatiques a été conservée.

Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le CHMP a pris note de la proposition du TAMM et a adopté un texte harmonisé pour cette rubrique. En particulier, une description de la voie métabolique reflétant correctement les connaissances sur le métabolisme du pantoprazole et un texte sur les interactions avec les antibiotiques ont été adoptés. La mention spéciale du lévonorgestrel et de l'éthinyl oestradiol est justifiée, car une extrapolation générale à l'ensemble du groupe des contraceptifs oraux n'est pas possible. L'inclusion de substances pour lesquelles l'intervention du CYP 3A4 ou du CYP 2C19 est connue (comme la carbamazépine, le diazépam, le glibenclamide et la nifédipine) est justifiée. L'inclusion des substances diclofénac, naproxène et piroxicam est justifiée par la recommandation de leur co-prescription conformément à

l'indication de prévention des ulcères liés aux AINS et ces substances sont mentionnées séparément. L'inclusion séparée de la caféine et de l'éthanol est justifiée par leur utilisation très répandue.

Rubrique 4.6 - Grossesse et allaitement

Le CHMP a pris note de la proposition du TAMM et a adopté un texte harmonisé pour cette rubrique, applicable à toutes les formulations de Protium. Bien qu'une étude multicentrique indique que l'utilisation d'IPP pendant le premier trimestre de la grossesse ne soit pas associée à une augmentation du risque tératogène, l'expérience clinique est limitée pour la grossesse. Par conséquent, le pantoprazole ne doit être utilisé que si le bénéfice est supérieur au risque potentiel. Il en est de même pour l'allaitement. À part une seule étude de cas indiquant une légère charge pour le nouveau-né, il manque une expérience clinique plus large. La rubrique 4.6 énonce désormais que *«la décision de poursuivre/d'interrompre l'allaitement ou de poursuivre/d'interrompre le traitement par Protium doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Protium pour la femme»*.

Rubrique 4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le CHMP a pris note de la proposition du TAMM et a adopté un texte harmonisé pour cette rubrique, applicable à toutes les formulations de Protium. Du fait que le TAMM a présenté une étude réalisée pour apporter des informations concernant les effets du pantoprazole sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, la rubrique 4.7 indique maintenant que *«des réactions indésirables au médicament telles que sensation vertigineuse et troubles visuels peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Si tel est le cas, les patients qui les ressentent ne doivent ni conduire ni utiliser des machines»*.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Le CHMP a pris note de la proposition du TAMM et a adopté un texte harmonisé pour cette rubrique, applicable à toutes les formulations de Protium. Le texte général de la classification des fréquences et les informations sur les réactions indésirables collectées dans le cadre de l'expérience post-commercialisation ont été clarifiés et la fréquence de plusieurs événements a été revue. En particulier, la gynécomastie a été ajoutée à la liste des effets indésirables. La méthode et l'approche statistiques, ainsi que les données fournies ont été révisées et le CHMP a considéré que la fréquence estimée était appropriée.

Rubrique 4.9 - Surdosage

Le CHMP a pris note de la proposition du TAMM et a adopté un texte harmonisé pour cette rubrique. En particulier, aucun risque spécial concernant le surdosage n'est attendu et le TAMM a cité plusieurs études montrant que des doses de 120 mg/j, p.o. et même jusqu'à 320 mg/j, p.o. pendant des années chez des patients individuels et 240 mg i.v. étaient bien tolérées.

Rubrique 5 - Propriétés pharmacologiques

Le CHMP a adopté un texte harmonisé pour toutes les paragraphes de la rubrique 5. En particulier, le texte sur les propriétés pharmacocinétiques générales, la biodisponibilité, les caractéristiques chez des patients/groupes de sujets spéciaux et chez les enfants a été harmonisé. Sous la rubrique 6.6, un texte avec des informations détaillées sur la reconstitution de la solution et sur les précautions spéciales a été adopté pour la formulation i.v..

Harmonisation de la partie CMC

Le TAMM a soumis le module 2.3 daté de mars 2009 pour le pantoprazole 20 et 40 mg comprimés gastrorésistants, et celui daté de décembre 2008 pour le pantoprazole poudre pour solution injectable, ainsi que le module 3 daté d'avril 2009 pour le pantoprazole 20 et 40mg comprimés gastrorésistants et pour le pantoprazole poudre pour solution injectable. Le dossier pour la substance médicamenteuse a

été harmonisé et le CHMP a pris note de la monographie Ph. Eur. Le CHMP a estimé que les informations générales sur la substance médicamenteuse étaient acceptables. En général, l'élucidation de la structure, les tests effectués sur les lots, les spécifications et les tests de stabilité ont été jugés acceptables. De même, le dossier pour le produit médicamenteux (comprimés gastro-résistants) a été harmonisé. La caractérisation des comprimés, la conformité de l'excipient aux exigences de la Ph. Eur., les spécifications de dissolution, les tests des colorants, des contraintes et des impuretés, les certificats des analyses des substances de référence, ainsi que le conditionnement et les contenants sont considérés comme généralement acceptables. Enfin, le dossier du produit médicamenteux (poudre pour solution injectable) a été harmonisé. Le développement pharmaceutique, la description des fabricants et de leurs activités, le conditionnement et les contenants, les excipients utilisés, les spécifications de libération du produit, la limite inférieure de test dans les spécifications de conservation du produit médicamenteux, l'inclusion de substances apparentées, le test du pic de pureté, les normes de référence de la substance médicamenteuse et des substances apparentées, ainsi que la stabilité du produit médicamenteux sont considérés comme généralement acceptables.

Pour le Module 1, les autorisations actuelles de fabrication présentées pour tous les fabricants des produits médicamenteux dans les pays de l'UE et les certificats de BPF des inspections de l'UE pour les fabricants des produits médicamenteux dans des pays tiers, accompagnés de la déclaration de la personne qualifiée du fabricant pour la libération des produits médicamenteux dans l'UE ont été considérés comme acceptables. En conclusion, les informations présentées étaient en général adéquates; cependant, plusieurs inquiétudes mineures non résolues ont été identifiées. Le CHMP estime qu'un engagement de traiter ces problèmes est suffisant et pour alléger les tâches administratives, il est proposé un délai courant d'un an à compter de la publication de la décision de CE pour faire parvenir tous les documents de réponse en un seul lot de données (voir annexe IV).

En conclusion, la procédure d'harmonisation a conduit à l'adoption par le CHMP d'un ensemble harmonisé d'informations sur le produit pour les trois formulations de Protium incluses dans le champ d'application et le CHMP a estimé que le rapport bénéfice-risque de Protium et des dénominations associées est jugé favorable.

En résumé, le CHMP a adopté les ensembles d'indications suivantes pour Protium et les dénominations associées:

20 mg comprimés gastro-résistants

- Reflux gastro-œsophagien symptomatique
- Pour la gestion à long terme et la prévention des rechutes de l'œsophagite par reflux
- Prévention des ulcères gastro-duodénaux induits par des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) chez les patients présentant un risque nécessitant un traitement permanent par des AINS (voir rubrique 4.4)

40 mg comprimés gastro-résistants

- Œsophagite par reflux
- Éradication d'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en association avec un traitement antibiotique approprié chez les patients présentant des ulcères associés à *H. pylori*
- Ulcère gastrique et duodénal
- Syndrome de Zollinger-Ellison et autres états hypersécrétoires pathologiques

Poudre pour solution injectable par voie intraveineuse (i.v.) 40 mg

- Œsophagite par reflux
- Ulcère gastrique et duodénal
- Syndrome de Zollinger-Ellison et autres états hypersécrétoires pathologiques

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;

- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent en annexe III pour Protium et les dénominations associées (voir annexe I). Les conditions recommandées pour les autorisations de mise sur le marché figurent dans l'annexe IV.