

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE  
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO  
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI PROTIUM E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (VEDERE ALLEGATO I)

Protium (pantoprazolo) è un inibitore della pompa protonica impiegato per trattare la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), una condizione in cui il reflusso di acido dallo stomaco causa bruciori di stomaco e lesioni al tubo digerente (esofago). È altresì impiegato per trattare condizioni di iperacidità gastrica (ad esempio sindrome di Zollinger-Ellison). Agisce riducendo la quantità di acido prodotto dallo stomaco. Pantoprazolo non è registrato in Islanda e a Malta. In tutti gli altri Paesi dell'UE e in Norvegia sono registrate le compresse gastroresistenti da 20 e 40 mg. Per Pantoprazolo i.v., polvere per soluzione iniettabile, non esiste alcuna autorizzazione all'immissione in commercio in Bulgaria, Estonia, Lettonia e Lituania. Protium è stato incluso nell'elenco dei prodotti per l'armonizzazione del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (SPC) redatto da CMD(h), in conformità dell'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche. In accordo con l'EMA, durante questa procedura è stato armonizzato anche il modulo 3.

#### **Sezione 4.1 – Indicazioni terapeutiche**

##### Indicazioni proposte per le compresse gastroresistenti da 20 mg di pantoprazolo:

Il CHMP ha preso nota della proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH). Per il trattamento della malattia da reflusso lieve e dei sintomi associati, numerosi studi su pazienti adulti sofferenti di GERD di grado lieve hanno dimostrato che pantoprazolo è superiore a placebo e a ranitidina nell'alleviare i sintomi principali della GERD (bruciori di stomaco, rigurgito acido, odinofagia) e nel guarire le lesioni, e che è comparabile con omeprazolo e lansoprazolo riguardo alla percentuale di scomparsa dei sintomi e di guarigione nei pazienti con GERD di grado lieve. Questi risultati sono supportati da numerose linee guida che raccomandano l'impiego di inibitori di pompa protonica (PPI) nei pazienti affetti da GERD, a prescindere dalla gravità. Per la cura a lungo termine e la prevenzione delle recidive dell'esofagite da reflusso, il MAH ha raggruppato 7 studi relativi al trattamento a lungo termine (tra 6 e 12 mesi), dimostrando che pantoprazolo è superiore nel mantenere le percentuali di guarigione e recidiva rispetto a placebo e a ranitidina. Si è dimostrato che la percentuale di recidiva dell'esofagite erosiva nei soggetti con GERD è stata drasticamente ridotta dal trattamento con farmaci PPI e che i sintomi da reflusso sono stati controllati meglio con la terapia a base di PPI (dosi di mantenimento) che con placebo. Nel caso di malattia non erosiva il trattamento con farmaci PPI rappresenta una strategia ragionevole per controllare i sintomi, ma il ruolo della terapia di mantenimento giornaliera è meno chiaro dell'uso "al bisogno".

Per la prevenzione delle ulcere gastroduodenali da farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) non selettivi sono stati raggruppati tre studi clinici che dimostrano la superiorità di pantoprazolo rispetto a placebo e misoprostolo, e un'efficacia simile a quella di omeprazolo. L'associazione tra FANS e complicanze nel tratto gastrointestinale superiore (GI) è ritenuta ben determinata e l'evidenza che l'acido aggrava la lesione da FANS costituisce un fondamento per ridurre al minimo tale lesione tramite soppressione dell'acido.

In conclusione, in base ai dati forniti dal MAH e all'evidenza clinica esistente, il CHMP ha adottato tre indicazioni terapeutiche armonizzate riguardo alle compresse gastroresistenti da 20 mg.

##### Indicazioni proposte per le compresse gastroresistenti da 40 mg di pantoprazolo:

Il CHMP ha preso atto dei risultati degli studi clinici randomizzati presentati, i quali dimostrano che pantoprazolo è terapeuticamente superiore a placebo e ranitidina nei pazienti con esofagite da reflusso di grado moderato e grave ed equivalente a omeprazolo, esomeprazolo e lansoprazolo circa le percentuali di guarigione dopo 4/8 settimane e/o la scomparsa dei sintomi dopo 2/4 settimane di trattamento. Numerosi dati supportano il trattamento dei pazienti affetti da GERD con farmaci inibitori della secrezione ed esiste ampia evidenza che in questi pazienti i PPI sono più efficaci degli H2 antagonisti.

Per la combinazione con due antibiotici indicati per l'eradicazione di *H. pylori* in pazienti affetti da ulcera peptica con l'obiettivo di ridurre la formazione di ulcere gastriche e duodenali causate da questo microorganismo, esistono ampie nozioni sull'eradicazione di *H. Pylori* e sul ruolo dei PPI. Attualmente è possibile guarire le ulcere da *H. Pylori* e prevenirne le recidive, e nei pazienti naïve ai FANS con infezione da *H. Pylori*, a sei mesi pantoprazolo si rivela superiore a placebo nella prevenzione dell'ulcera peptica e del sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore. La resistenza agli antibiotici è la causa principale dell'insuccesso del trattamento; poiché la prevalenza della resistenza in *H. pylori* mostra una variazione regionale, antibiotici alternativi basati sulle percentuali di resistenza locale potrebbero migliorare le percentuali di eradicazione. Riguardo all'ulcera duodenale sono stati forniti dati di numerosi studi clinici randomizzati in cui pantoprazolo è comparato a ranitidina. Gli studi hanno dimostrato la superiorità di pantoprazolo rispetto a ranitidina, nonché percentuali di guarigione comparabili dopo due e quattro settimane di trattamento con omeprazolo. Uno studio randomizzato teso a stabilire la dose minima efficace ha dimostrato differenze significative a livello statistico tra 20 e 40 mg: pantoprazolo alla dose giornaliera di 40 mg è la dose sicura ed efficace raccomandata. Riguardo all'ulcera gastrica sono stati presentati i dati di due studi clinici e di una meta-analisi. Gli studi hanno dimostrato che pantoprazolo è superiore a ranitidina e comparabile a omeprazolo nella guarigione dell'ulcera, mentre la meta-analisi sostiene che la terapia con il farmaco di prima linea per pazienti affetti da ulcera gastrica debba essere preferibilmente il PPI, anziché l'H2 antagonista.

Infine, riguardo alla sindrome di Zollinger-Ellison (ZES) e alle altre condizioni patologiche di ipersecrezione sono stati forniti i dati di due studi che comparano l'efficacia di pantoprazolo nel ridurre la secrezione di acido gastrico in 11 pazienti affetti da ZES trattati in precedenza con omeprazolo e lansoprazolo. Pantoprazolo ha dimostrato di avere la stessa efficacia degli altri PPI nell'inibire la secrezione. Numerosi studi hanno dimostrato che nei pazienti con condizioni di ipersecrezione i PPI sono efficaci e ben tollerati; di conseguenza costituiscono attualmente la scelta d'elezione per inibire la secrezione e controllare l'ipersecrezione di acido gastrico. In conclusione, in base ai dati forniti dal MAH e all'evidenza clinica esistente, le indicazioni proposte sono considerate appropriate; tuttavia, il CHMP ha proposto una nuova formulazione per l'esofagite da reflusso di grado moderato e grave, prendendo in considerazione la classificazione attuale della malattia da reflusso gastroesofageo. Inoltre è stata semplificata l'indicazione di eradicazione di *H. Pylori*.

Il CHMP ha adottato quattro indicazioni terapeutiche armonizzate riguardo alle compresse gastroresistenti da 40 mg.

#### Indicazioni proposte per pantoprazolo da 40 mg i.v.:

Riguardo all'ulcera duodenale, all'ulcera gastrica, all'esofagite da reflusso di grado moderato e grave, gli studi in aperto hanno dimostrato che nella guarigione dell'esofagite da reflusso pantoprazolo da 40 mg/d, p.o. è sicuro ed efficace quanto pantoprazolo da 40 mg/d, i.v., e che dosi di pantoprazolo da 40 mg in formulazione p.o. e i.v. si equivalgono nell'inibire la produzione di acido gastrico. In questi studi, il trattamento con pantoprazolo è stato ben tollerato e ha presentato un rapporto beneficio/rischio favorevole. Riguardo alla sindrome di Zollinger Ellison e alle altre condizioni di ipersecrezione patologica, due studi hanno dimostrato che pantoprazolo da 80 mg i.v. (somministrato fino a 6 giorni) si è rivelato efficace e sicuro nel controllare l'acido gastrico. Un altro studio su pazienti affetti da ZES sottoposti a terapia stabile con PPI per via orale, ha dimostrato che passando a pantoprazolo i.v., con dosi da 80 a 120 mg ogni 8/12 ore, è stato possibile controllare la produzione di acido. Il CHMP ha considerato che l'efficacia clinica comprovata di pantoprazolo da 40 mg p.o. e l'equivalenza documentata di pantoprazolo da 40 mg p.o. e pantoprazolo da 40 mg i.v. giustifica l'impiego nel trattamento di esofagite da reflusso di grado moderato e grave, ulcera duodenale, ulcera gastrica, ZES, altre condizioni patologiche di ipersecrezione.

Il CHMP ha preso nota che tutte le indicazioni sono state precedentemente giustificate in pieno e ha adottato tre indicazioni terapeutiche armonizzate per la formulazione intravenosa da 40 mg.

## **Sezione 4.2 – Posologia e modalità di somministrazione**

### **Pantoprazolo in compresse gastroresistenti da 20 mg**

Il CHMP ha preso nota della proposta del MAH ed ha adottato, per questa sezione, un testo armonizzato. Si è notato che l'assunzione concomitante di cibo non ha alcuna influenza su AUC e massima concentrazione serica, ma si è riscontrato un aumento della variabilità del lag-time. Sono state armonizzate le istruzioni secondo le quali le compresse non vanno masticate né frantumate, ovvero vanno assunte intere, per via orale, con acqua, un'ora prima dei pasti.

È stata discussa la sicurezza del trattamento a lungo termine e i dati raccolti dalla prima autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito ulteriori garanzie in questo senso.

Di norma un trattamento di 2/4 settimane è sufficiente ad alleviare i sintomi; quando tale periodo non è sufficiente, nei pazienti dai 12 anni di età in su i sintomi scompaiono di norma entro le successive 4 settimane. Una volta ottenuta la scomparsa dei sintomi, la loro ricomparsa può essere controllata assumendo una compressa da 20 mg una volta al giorno, al bisogno.

È stato considerato il fatto che i pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine vanno tenuti sotto controllo periodico, in particolare quando il trattamento supera un periodo di un anno. Riguardo all'impiego negli adolescenti e alla sicurezza e all'efficacia nei bambini, Protium non è raccomandato per i bambini di età inferiore ai 12 anni, data la scarsità di dati sulla sicurezza e sull'efficacia in tale fascia d'età.

Riguardo al trattamento al bisogno, i dati dimostrano che pantoprazolo, alla dose giornaliera di 20 mg per 4 settimane, è efficace e sicuro nel trattamento della GERD di grado lieve e dei sintomi associati, e che il prolungamento del trattamento a 8 settimane ha comportato l'aumento delle percentuali di guarigione cumulative. Il CHMP è d'accordo che il trattamento al bisogno è un'opzione appropriata per il trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo.

Riguardo alle popolazioni speciali, il CHMP ha osservato che per i pazienti con insufficienza epatica sono disponibili informazioni specifiche relative al monitoraggio degli enzimi epatici e all'interruzione del trattamento in caso di grave insufficienza epatica, e ha concluso che non deve essere superata la dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo. Non si ritiene necessario aggiustare la dose per i pazienti con insufficienza renale e nei pazienti anziani, in quanto la via primaria di escrezione di pantoprazolo è epatica ed è pertanto minimamente influenzata dalla disfunzione renale. Il leggero incremento di AUC e  $C_{max}$  nei pazienti anziani, rispetto ai volontari più giovani, non è considerato di rilevanza clinica.

### **Pantoprazolo in compresse gastroresistenti da 40 mg**

Il CHMP ha preso nota della proposta del MAH ed ha adottato, per questa sezione, un testo armonizzato. La raccomandazione su come assumere le compresse è in linea con la formulazione da 20 mg. La dose, la posologia e la durata del trattamento sono in linea con le prassi cliniche. Gli esperti sono stati unanimi nel raccomandare una doppia dose giornaliera di PPI per migliorare la scomparsa dei sintomi nei pazienti affetti da GERD con risposta non soddisfacente al trattamento monodose. Le meta-analisi e gli studi clinici controllati forniti sostengono l'efficacia delle combinazioni proposte per l'eradicazione di *H. Pylori*, ma con ampie divergenze tra gli Stati Membri. Claritromicina, metronidazolo, tinidazolo e amoxicillina sono ampiamente impiegati in Europa per l'eradicazione di *H. Pylori*. Tuttavia, la prevalenza di resistenza antimicrobica in *H. pylori* mostra una variabilità regionale e gli antibiotici alternativi basati sulle percentuali di resistenza locale potrebbero migliorare le percentuali di eradicazione. Analogamente si discute anche il periodo di trattamento più efficace, in quanto le linee guida europee contraddicono gli studi recenti che rispecchiano frequenze di resistenza variabili entro le popolazioni studiate. Attualmente, la terapia tripla per sette giorni si ritiene ancora valida ed economica. Il CHMP ha considerato che la durata ottimale è di una settimana e che in singoli casi potrebbe essere raccomandato ripetere la cura per altri sette giorni. Viene accettato il testo denominato "orientamento locale ufficiale", in quanto consente di contemplare antibiotici alternativi senza dover riportare tutte le alternative impiegate a livello nazionale.

In base ai dati forniti dagli studi clinici, le linee guida armonizzate sul dosaggio per la monoterapia, laddove la terapia combinata non costituisca un'opzione, e sulla posologia per la sindrome di Zollinger-Ellison e le altre condizioni patologiche di ipersecrezione sono state ritenute giustificate. In linea con la valutazione delle compresse gastroresistenti da 20 mg, Protium non è raccomandato per i bambini di età inferiore ai 12 anni. Il CHMP ha affermato inoltre che una dose giornaliera di 20 mg di pantoprazolo non deve essere superata nei pazienti con grave insufficienza epatica. Riguardo ai pazienti con insufficienza renale non è necessario aggiustare la dose, in quanto la via primaria di escrezione del pantoprazolo è epatica e pertanto è minimamente influenzata dalla disfunzione renale.

Protium non va impiegato insieme al trattamento per l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con disfunzione renale o disfunzione epatica da moderata a grave, in quanto attualmente non si dispone di dati sull'efficacia e sulla sicurezza del trattamento combinato per tali pazienti. Riguardo ai pazienti anziani e ai pazienti con lieve disfunzione epatica, non è necessario regolare il dosaggio.

#### Pantoprazolo in dose da 40 mg i.v.

Il CHMP ha preso nota della proposta del MAH ed ha adottato, per questa sezione, un testo armonizzato. La dose e la posologia per le indicazioni sono appropriate in base ai dati disponibili su pantoprazolo in dose da 40 mg p.o. e sull'equivalenza farmacodinamica e terapeutica di pantoprazolo in dose da 40 mg i.v. Essendo limitata l'esperienza nei bambini, 40 mg di Protium i.v. in polvere per soluzione iniettabile non sono raccomandati per i pazienti di età inferiore ai 18 anni, almeno fino a quando non si disporrà di altri dati. Nella sezione 4.2 sono state aggiunte le raccomandazioni per le popolazioni speciali. Riguardo ai pazienti con insufficienza epatica è raccomandata solo una dose massima di 20 mg al giorno, mentre la posologia proposta di 40 mg a giorni alterni non può essere sostenuta data la scarsità di dati sull'efficacia disponibili.

### **Sezione 4.3 – Controindicazioni**

Riguardo alle compresse di pantoprazolo da 20 mg, il CHMP ha preso nota della proposta del MAH e ha adottato un testo armonizzato. In particolare, l'interazione tra atazanavir e altri PPI è stata spostata alle sezioni 4.4 e 4.5. La documentazione mostra che tale interazione esiste ed è relativa ai cambiamenti del pH gastrico che possono comportare la riduzione della biodisponibilità di atazanavir e di altri farmaci antiretrovirali il cui assorbimento dipende dal pH. Tuttavia, poiché l'ostacolo può essere superato, una controindicazione non è appropriata. L'associazione tra atazanavir e inibitori della pompa protonica non è raccomandata. Qualora sia ritenuta inevitabile, si raccomanda un controllo clinico frequente, evitando comunque dosi elevate di inibitori della pompa protonica. Nella sezione 4.5 si afferma che l'associazione tra atazanavir e altri farmaci antiretrovirali il cui assorbimento dipende dal pH e inibitori della pompa protonica potrebbe comportare una riduzione sostanziale della biodisponibilità di tali farmaci antiretrovirali, penalizzando così l'efficacia. Il CHMP non ha ritenuto giustificato controindicare la dose di 20 mg di pantoprazolo nei pazienti con insufficienza epatica.

Riguardo alla formulazione delle compresse di pantoprazolo da 40 mg, il CHMP ha preso nota della proposta del MAH ed ha adottato un testo armonizzato. Può risultare necessario ridurre la dose di pantoprazolo nei pazienti con grave insufficienza epatica. Gli enzimi epatici vanno controllati regolarmente durante il trattamento con pantoprazolo. Poiché non è stata analizzata l'efficacia della bassa dose (20 mg) di pantoprazolo nella terapia tripla per l'eradicazione di *H. pylori*, l'impiego di Protium è considerato controindicato e la dose necessaria per eradicare tale infezione (40 mg due volte al giorno) non può essere somministrata a tali pazienti. Al fine di ridurre il rischio in tale popolazione, la dichiarazione è stata spostata alla sezione 4.2. Riguardo all'ipersensibilità e all'impiego concomitante con atazanavir valgono i commenti forniti per la dose da 20 mg.

Riguardo alla formulazione pantoprazolo 40 mg i.v., il CHMP ha preso nota della proposta del MAH ed ha adottato un testo armonizzato, in particolare riguardo all'ipersensibilità alla sostanza attiva e a qualsiasi sostanza eccipiente. Riguardo all'ipersensibilità e all'impiego concomitante con atazanavir valgono i commenti forniti per la dose da 20 mg.

#### **Sezione 4.4 – Avvertenze e precauzioni speciali per l'impiego**

Il CHMP ha preso nota della proposta del MAH relativa a questa sezione. La dichiarazione sul possibile aumento delle infezioni gastrointestinali è sostenuta da uno studio di controllo in cui 6 414 pazienti con episodi di gastroenterite (GE) vengono confrontati con un gruppo di 50 000 persone sane, dimostrando che l'impiego di PPI è associato a un aumento del rischio di GE batterica, a prescindere dalla durata del trattamento. Raddoppiando la dose di PPI si ha un ulteriore aumento del rischio di GE, dovuto molto spesso a *Campylobacter* e *Salmonella*. Inoltre il CHMP ha osservato che secondo la documentazione pubblicata sull'impiego concomitante di PPI e clopidogrel, il secondo può essere meno efficace nei pazienti che assumono PPI e ha chiesto al MAH di esaminare tale possibile interazione. Il MAH ha esaminato l'impiego concomitante di PPI e clopidogrel e ha notato una tendenza a una possibile interazione clinica tra PPI e clopidogrel. Tuttavia, gli studi epidemiologici sono stati ritenuti conflittuali ed eterogenei; gli studi clinici PD/PK non sono riusciti a dimostrare un impatto sull'effetto antiplastrinico di clopidogrel sul pantoprazolo, cosa rassicurante. Il CHMP ha richiesto in merito il parere di un sottogruppo cardiovascolare dell'EWP-CVS (Efficacy Working Party). L'EWP-CVS ha concluso che non ci sono prove a sostegno di un'interazione tra pantoprazolo e clopidogrel. Pertanto il CHMP ha ritenuto ingiustificata una dichiarazione relativa a tale interazione. Infine, il CHMP ha adottato un testo armonizzato per la sezione 4.4.

Specificatamente per le compresse da 20 mg è stata aggiunta una dichiarazione che raccomanda di tenere sotto controllo i pazienti sottoposti a lunghi trattamenti, in particolare quando il trattamento supera un periodo di un anno. Sono state aggiunte avvertenze relative alla prevenzione delle ulcere gastroduodenali da FANS. Specificatamente per le compresse da 40 mg sono state incluse informazioni concernenti i pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche di ipersecrezione; la dichiarazione "La diagnosi di esofagite da reflusso va confermata tramite endoscopia" è stata tolta, in quanto ciò non rispecchia più l'attuale prassi. Sono state aggiunte avvertenze relative al trattamento a lungo termine e per la prevenzione delle ulcere gastroduodenali da FANS; la dichiarazione relativa ai pazienti con insufficienza epatica è stata mantenuta.

#### **Sezione 4.5 – Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione**

Il CHMP ha preso nota della proposta del MAH ed ha adottato, per questa sezione, un testo armonizzato. In particolare sono stati adottati una descrizione del ciclo metabolico che rispecchia in modo adeguato ciò che si conosce sul metabolismo di pantoprazolo e un testo concernente le interazioni con gli antibiotici. La citazione specifica di levonorgestrel ed etinilestradiolo è giustificata, in quanto non può essere fatta una proiezione dell'intero gruppo di contraccettivi orali. È giustificata l'inclusione di sostanze per le quali è conosciuta l'implicazione di CYP 3A4 o CYP 2C19 (ad esempio carbamazepina, diazepam, glibenclamide e nifedipina). L'inclusione delle sostanze diclofenac, naprossene e piroxicam è giustificata dalla raccomandazione della loro prescrizione congiunta secondo l'indicazione di prevenzione dell'ulcera da FANS. Tali sostanze sono menzionate a parte. È giustificata l'inclusione a parte di caffeina ed etanolo, essendo diffusamente impiegate.

#### **Sezione 4.6 – Gravidanza e allattamento**

Il CHMP ha preso nota della proposta del MAH ed ha adottato, per questa sezione, un testo armonizzato applicabile a tutte le formulazioni di Protium. Sebbene uno studio multicentrico indichi che l'impiego di PPI durante i primi tre mesi di gravidanza non sia associato a un aumento del rischio teratogeno, l'esperienza clinica durante la gravidanza è limitata. Pertanto, pantoprazolo va utilizzato solo quando il beneficio è superiore al possibile rischio. Lo stesso vale per il periodo di allattamento. Salvo un solo caso riportato che ha indicato una leggera influenza sul lattante, non si dispone di altra esperienza clinica. Ora nella sezione 4.6 si afferma che *“la decisione se continuare/interrompere l'allattamento al seno o se continuare/interrompere la terapia con Protium deve essere presa tenendo presente il beneficio, per l'infante, dell'allattamento al seno e il beneficio, per la donna, della terapia con Protium”*.

#### **Sezione 4.7 – Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Il CHMP ha preso nota della proposta del MAH ed ha adottato, per questa sezione, un testo armonizzato applicabile a tutte le formulazioni di Protium. Poiché il MAH ha presentato uno studio volto a fornire informazioni sugli effetti di pantoprazolo sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, ora nella sezione 4.7 si afferma che *“possono verificarsi effetti indesiderati quali capogiri e disturbi visivi (vedere sezione 4.8). Qualora si verificano tali effetti, non guidare veicoli e non operare macchinari”*.

#### **Sezione 4.8 – Effetti indesiderati**

Il CHMP ha preso nota della proposta del MAH ed ha adottato, per questa sezione, un testo armonizzato applicabile a tutte le formulazioni di Protium. Sono stati chiariti il testo generale della classificazione delle frequenze e gli effetti indesiderati riscontrati in base all'esperienza maturata in fase di post-commercializzazione ed è stata rivista la frequenza di alcuni eventi. In particolare, all'elenco degli effetti indesiderati è stata aggiunta la ginecomastia. Il metodo e l'approccio statistico insieme ai dati forniti sono stati riesaminati e il CHMP ha ritenuto appropriata la frequenza stimata.

#### **Sezione 4.9 – Sovradosaggio**

Il CHMP ha preso nota della proposta del MAH ed ha adottato, per questa sezione, un testo armonizzato. In particolare non si prevedono rischi particolari riguardo al sovradosaggio e il MAH ha citato vari studi indicanti che dosi di 120 mg/d, p.o. e anche fino a 320 mg/d, p.o. assunte per anni da singoli pazienti e di 240 mg i.v. sono state ben tollerate.

#### **Sezione 5 – Proprietà farmacologiche**

Il CHMP ha adottato un testo armonizzato per tutti i paragrafi della sezione 5. In particolare è stato armonizzato il testo relativo alla farmacocinetica generale, alla biodisponibilità, alle caratteristiche nei pazienti/gruppi di soggetti speciali e nei bambini. Nella sezione 6.6, riguardo alla formulazione i.v., è stato adottato un testo con informazioni esaurienti sulla ricostituzione della soluzione e sulle precauzioni speciali.

#### **Armonizzazione CMC**

Il MAH ha presentato il modulo 2.3 per pantoprazolo in compresse gastroresistenti da 20 e 40 mg nel marzo 2009, e per pantoprazolo in polvere per soluzione iniettabile nel dicembre 2008, nonché il modulo 3 per pantoprazolo in compresse gastroresistenti da 20 e 40 mg e per pantoprazolo in polvere per soluzione iniettabile nell'aprile 2009. Il dossier relativo al principio attivo è stato armonizzato e il CHMP ha preso nota della monografia della Farmacopea europea. Il CHMP ha ritenuto accettabili le informazioni generali relative al principio attivo. In generale sono stati ritenuti accettabili la determinazione della struttura, il test dei lotti, le specifiche e i test di stabilità. Analogamente è stato armonizzato il dossier del principio attivo (compresse gastroresistenti). La caratterizzazione delle compresse, la conformità delle sostanze eccipienti con la Farmacopea Europea, le specifiche per la dissoluzione, i test di coloranti, stress e impurità, i certificati delle analisi delle sostanze di riferimento e le confezioni sono ritenuti, in generale, accettabili. Infine è stato armonizzato il dossier del principio attivo (polvere per soluzione iniettabile). Lo sviluppo farmaceutico, la descrizione dei produttori e delle loro attività, la confezione e i contenitori, le sostanze eccipienti impiegate, le specifiche di autorizzazione all'immissione in commercio, il limite inferiore per il saggio nelle specifiche del periodo di durata del principio attivo, l'inclusione delle sostanze relative, il test di purezza dei picchi, gli standard di riferimento del principio attivo e delle sostanze correlate e la stabilità del principio attivo sono ritenuti, in generale, accettabili.

Riguardo al modulo 1, sono stati ritenuti accettabili: le attuali autorizzazioni di produzione per tutti i produttori di medicinali nei Paesi dell'UE; i certificati GMP degli ispettorati UE per i produttori di medicinali in Paesi non UE; la dichiarazione del QP del produttore per il rilascio dei medicinali nell'UE. In conclusione, le informazioni fornite sono, in generale, adeguate. Tuttavia sono stati

identificati vari timori irrisolti, di minore entità. Il CHMP ritiene che sia sufficiente l'impegno a risolvere tali timori, e per ridurre il lavoro amministrativo viene proposto un periodo comune di un anno dopo la pubblicazione della decisione CE per inoltrare tutta la documentazione di risposta come singolo pacchetto di dati (vedere Allegato IV).

In conclusione, la procedura di armonizzazione ha comportato l'adozione da parte del CHMP di una serie di informazioni armonizzate per le tre formulazioni di Protium in oggetto e il CHMP ha ritenuto favorevole il rapporto beneficio/rischio di Protium e denominazioni associate.

Riepilogando, il CHMP ha adottato le seguenti serie di indicazioni per Protium e denominazioni associate:

#### Compresse gastroresistenti da 20 mg

- Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatico
- Per la terapia a lungo termine e la prevenzione delle recidive dell'esofagite da reflusso
- Prevenzione delle ulcere gastroduodenali da FANS non selettivi in pazienti a rischio con necessità di costante trattamento con FANS (vedere sezione 4.4)

#### Compresse gastroresistenti da 40 mg

- Esofagite da reflusso
- Eradicazione di *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in combinazione ad una terapia appropriata a base di antibiotici in pazienti con ulcere da *H. pylori*
- Ulcera gastrica e duodenale
- Sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche di ipersecrezione

#### Polvere in dosi endovenose (i.v.) per soluzione iniettabile da 40 mg

- Esofagite da reflusso
- Ulcera gastrica e duodenale
- Sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche di ipersecrezione

### **MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Poiché

- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione del Riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;

- il Riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati in base alla documentazione presentata e all'esame scientifico in seno al Comitato;

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il Riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono definiti nell'allegato III "Protium e denominazioni associate (vedere Allegato I). Le condizioni raccomandate per le autorizzazioni all'immissione in commercio sono elencate nell'allegato IV.