

**ANNEX II**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-EMENDAR TAS-SOMMARJU  
TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF  
IPPREŻENTATI MILL-EMEA**

## KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

### SOMMARJU GLOBALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' PROTIUM U ISMIJIET ASSOĊJATI (ARA L-ANNESS I)

Protium (pantoprazole) huwa inibitur proton-pump u jintuża għat-trattament tal-marda tar-rifluss gastro-esofagali (gastroesophageal reflux disease - GERD), kundizzjoni fejn fluss lura ta' aċidu mill-istonku jikkawża ħruq ta' stonku u ħsara tal-pajp tal-ikel (l-esofagu). Jintuża wkoll għat-trattament ta' kundizzjonijiet fejn l-istonku jipproduċi wisq aċidu, bħas-sindrome ta' Zollinger-Ellison. Jahdem billi jnaqqas l-ammont ta' aċidu li jsir fl-istonku. Pantoprazole mhuwiex irreġistrat fl-Iżlanda u f'Malta. Fil-pajjizi kollha l-oħra tal-UE u fin-Norveġja l-pilloli ta' pantoprazole 20 mg and 40 mg gastro-rezistenti, huma rreġistrati. Ma jeżistu l-ebda awtorizzazzjonijiet ta' tqegħid fis-suq għal Pantoprazole i.v., trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni, fil-Bulgarija, fl-Estonja, fil-Latvja u fil-Litwanja. Protium ġie inkluz fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (Summary of Product Characteristics - SPC), imfassal mis-CMD(h), skont l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata. Bi ftehim mal-EMA, il-Modulu 3 ġie armonizzat ukoll matul din il-proċedura.

#### **Sezzjoni 4.1: Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Indikazzjonijiet proposti għal pilloli gastro-rezistenti ta' pantoprazole ta' 20 mg:

Is-CHMP ha nota tal-proposta tal-MAH. Għat-trattament tal-marda tar-rifluss mhux severa u s-sintomi assoċjati, bosta studji f'pazjenti adulti b'GERD mhux severa wrew li pantoprazole huwa superjuri għal placebo u ranitidine għas-solliev tas-sintomi ewlenin tal-GERD (ħruq ta' stonku, regurgitazzjoni tal-aċidu, ugiġh meta wiehed jibla') u biex ifiequ l-feriti u jista' jitqabbel ma' omeprazole u lansoprazole regward ir-rata tas-solliev tas-sintomi u l-fejtan f'pazjenti b'GERD mhux severa. Dan kien appoġġat b' bosta linji gwida li jirrakkomandaw l-użu ta' PPIs f'GERD tkun xi tkun is-severità tagħha. Għall-ġestjoni fuq żmien twil u l-prevenzjoni tar-rikaduta fl-esofaġite tar-rifluss il-MAH għabar fil-qosor 7 studji fit-trattament fuq żmien twil (bejn 6-12-il xahar) li juru li pantoprazole huwa superjuri fiż-żamma tar-rati tal-fejtan u tar-rikaduta meta mqabbel ma' placebo u ranitidine. Ir-rikaduta ta' esofaġite erożiva f'suġġetti li għandhom GERD uriet li titnaqqas b'mod drammatiku bit-trattament PPI u s-sintomi tar-rifluss kienu wkoll ikkontrollati aħjar bit-terapija PPI b'doża ta' manutenzjoni milli bi placebo. Fil-każ ta' marda mhux erożiva, it-trattament PPI wkoll wera li huwa strateġija raġonevoli fil-kontroll tas-sintomi iżda r-rwol tat-terapija ta' manutenzjoni ta' kuljum huwa inqas ċar mill-użu "fuq talba".

Għall-prevenzjoni ta' ulċeri gastroduodenali kkawżati minn mediċini mhux selettivi u mhux steroidali kontra l-infjammazzjoni, sommarju ta' tliet provi kliniċi ġie pprovdut, li juri s-superjorità ta' pantoprazole kontra placebo u misoprostol u effikaċja simili ma' omeprazole. L-assoċjazzjoni bejn NSAIDs u l-preżenza ta' kumplikazzjonijiet gastrointestinali (GI) fil-parti ta' fuq hija kkunsidrata stabbilita sew u evidenza li l-aċidu jaggrava l-ħsara kkawżata minn NSAID tipprovdi ġustifikazzjoni biex tiġi minimizzata tali ħsara permezz tas-soppressjoni tal-aċidu.

Bħala konklużjoni, fuq il-bażi tad-dejta pprovduta mill-MAH u l-evidenza klinika eżistenti s-CHMP adotta tliet indikazzjonijiet terapewtiċi armonizzati għall-pilloli gastro-rezistenti ta' 20 mg.

Indikazzjonijiet proposti għal pilloli gastro-rezistenti ta' pantoprazole ta' 40 mg:

Is-CHMP ha nota tar-riżultati tal-provi kliniċi fortuwiti ssottomessi li juru li pantoprazole huwa terapewtikament superjuri għal placebo u għal ranitidine f'pazjenti li għandhom esofaġite tar-rifluss moderata u severa u ekwivalenti fir-rati ta' fejtan wara 4/8 ġimghat u/jew solliev tas-sintomi wara 2/4 ġimghat ta' trattament b'omeprazole,esomeprazole u lansoprazole. Dejta abbondanti tappoġġa t-trattament ta' pazjenti li għandhom sindromi esopagali GERD b'mediċini kontra t-tnixxija u hemm hafna evidenza li, bħala klassi ta' mediċina, il-PPIs huma aktar effikaċi f'dawn il-pazjenti milli l-antagonist tar-riċettur H2.

Għat-taħlita b'zewġ antibijotiċi approprijati għall-eradikazzjoni ta' *H. pylori* f'pazjenti li għandhom ulċeri peptiċi bl-għan li tinaqqas ir-rikorrenza ta' ulċeri duwodenali u gatriċi kkawżati minn dan il-mikroorganizmu, hemm għarfien kbir dwar l-eradikazzjoni ta' *H. Pylori* u r-rwol tal-PPIs.

Attwalment, l-ulċeri relatati ma' infezzjoni ta' *H. Pylori* jistgħu jiġu mfejqa u jiġu impediti milli jerggħu jfegġu u fl-NSAIDs il-pazjenti naïve b'infezzjoni *H. Pylori*, pantoprazole huwa aħjar minn placebo għall-prevenzjoni tal-ulċeri peptiċi u fsad gastrointestinali fil-parti ta' fuq wara sitt xhur. Ir-reżistenza antibijotika hija kawża ewlenija tal-falliment tat-trattament u peress li l-prevalenza tar-reżistenza f'*H. pylori* turi varjazzjoni reġjonali, antibijotiċi alternattivi bbażati fuq ir-rati ta' reżistenza lokali jistgħu jtejjbu r-rati tal-eradikazzjoni. Rigward l-ulċera duwodenali, id-dejta minn bosta provi fortuwiti giet pprovduta, li tqabbel pantoprazole ma' ranitidine. Is-superjorità ta' pantoprazole fuq ranitidine u rati ta' fejqan simili wara ġimagħtejn u erba' ġimġat ta' trattament b'omeprazole ġew murija. Studju fortuwitu għas-sejbien tad-doża wera differenzi statistikament sinifikanti bejn 20 mg u 40 mg, u b'hekk jindika li pantoprazole b'doża ta' kuljum ta' 40 mg huwa d-dożaġġ rakkomandat effikaċi u sigur. Għall-ulċera gatrika, id-dejta minn zewġ provi kliniċi u meta-analiżi wahda giet ipprovduta. Il-provi wrew li pantoprazole huwa superjuri għal ranitidine u simili għal omeprazole għall-fejqan tal-ulċeri filwaqt li l-meta-analiżi tissuggerixxi li t-terapija tal-bidu bil-mediċini għall-pazjenti li ġew iddijanostikati b'ulċera gatrika preferibbilment għandha tkun PPI, milli antagonist ta' H<sub>2</sub>.

Fl-aħhar nett, għas-sindrome ta' Zollinger-Ellison (ZES) u kundizzjonijiet patoloġiċi ta' tnixxija zejda oħra, id-dejta minn zewġ studji li qabblu l-effikaċja ta' pantoprazole fit-tnaqqis tat-tnixxija tal-aċidu gatriku fi 11-il pazjent b'ZES li qabel kienu hadu omeprazole u lansoprazole giet ipprovduta. Pantoprazole wera li huwa effikaċi bl-istess mod bħall-PPIs l-oħra f'termini ta' potenza kontra t-tnixxija. Bosta studji wrew li l-PPIs huma kemm effikaċi kif ukoll tollerati sewwa f'pazjenti b'kundizzjonijiet ta' tnixxija zejda; għalhekk, attwalment huma l-aġenti kontra t-tnixxija ta' għażla biex jikkontrollaw it-tnixxija zejda tal-aċidu gatriku. Bħala konkluzjoni, fuq il-baži tad-dejta pprovduta mill-MAH u l-evidenza klinika eżistenti, l-indikazzjonijiet proposti huma kkunsidrati approprijati; madankollu s-CHMP ippropona kliem iehor għall-esofaġite tar-rifluss moderata u severa, filwaqt li kkunsidra l-klassifikazzjoni attwali tal-marda tar-rifluss gastro-esofagali. Barra minn hekk l-indikazzjoni għall-eradikazzjoni ta' *H. Pylori* giet issimplifikata.

Is-CHMP adotta erba' indikazzjonijiet terapewtiċi armonizzati għall-pilloli gastro-reżistenti ta' 40 mg.

#### Indkazzjonijiet proposti għal pantoprazole 40 mg i.v.:

Għal ulċera duwodenali, ulċera gatrika, esofaġite tar-rifluss moderata u severa, studji open-label urew li pantoprazole 40 mg/d, p.o. huwa effikaċi u sigur b'mod simili ma' pantoprazole 40 mg/d, i.v. fil-fejqan ta' esofaġite tar-rifluss, u li l-formulazzjonijiet ta' 40 mg pantoprazole p.o. u i.v. huma ekwivalenti fl-abbiltà tagħhom biex inaqqsu t-tnixxija tal-aċidu gatriku. It-trattament bi pantoprazole f'dawn l-istudji kien tollerat sewwa u kellu proporzjon ta' benefiċċji-riskji favorevoli. Għas-sindrome ta' Zollinger Ellison u kundizzjonijiet patoloġiċi ta' tnixxija zejda oħra, zewġ studji wrew li l-proposta ta' pantoprazole 80 mg i.v. għal sa 6 ijiem kienet effikaċi u sigura għall-kontroll tal-aċidu gatriku. Studju iehor f'pazjenti b'ZES taħt terapija PPI orali stabbli, wera li bidla għal pantoprazole i.v. b'doži ta' 80 mg sa 120 mg kull 8 sa 12-il siegħa kienet kapaċi tikkontrolla t-tnixxija tal-aċidu. Is-CHMP ikkunsidra li l-effikaċja klinika ppruvata ta' pantoprazole 40 mg p.o. u l-ekwivalenza dokumentata ta' pantoprazole 40 mg p.o. u pantoprazole 40 mg i.v. jiġġustifikaw l-użu fit-trattament ta' esofaġite tar-rifluss moderata u severa, ulċera duwodenali, ulċera gatrika u ZES u kundizzjonijiet patoloġiċi ta' tnixxija zejda oħra.

Is-CHMP innota li l-indikazzjonijiet kollha kienu ġġustifikati bis-sħiħ minn qabel u adotta tliet indikazzjonijiet terapewtiċi armonizzati għall-formulazzjoni fil-vina ta' 40 mg.

#### Sezzjoni 4.2 - Pożoloġija u metodu ta' amministrazzjoni

##### Pilloli gastro-reżistenti ta' pantoprazole ta' 20 mg

Is-CHMP ha nota tal-proposta tal-MAH u adotta test armonizzat għal din is-sezzjoni. Kien innotat li t-tehid konkomitanti ta' ikel ma kellu l-ebda influwenza fuq AUC u l-koncentrazzjoni massima tas-

serum iżda li l-varjabbiltà tal-hin tal-intervall jizdied. L-istruzzjonijiet li l-pilloli m'għandhomx jiġu magħda jew mfarrka, u għandhom jinbelgħu shaħ siegħa qabel l-ikel bi ftit ilma ġew armonizzati.

Is-sigurtà fit-trattament fuq żmien twil giet diskussa u d-dejta migbura mill-approvazzjoni originali tal-prodott hija ta' serħan il-moħħ għas-sigurtà fuq żmien twil.

It-trattament għal 2 sa 4 ġimghat is-soltu jirrizulta fis-solliev tas-sintomi u jekk dan ma jkunx bizżejjed, is-solliev tas-sintomi normalment jinkiseb wara 4 ġimghat oħra f'pazjenti minn 12-il sena 'l fuq. Meta jinkiseb is-solliev tas-sintomi, is-sintomi li jergħu jfegġu jistgħu jiġu kkontrollati bl-użu ta' programm ta' fuq talba ta' 20 mg darba kuljum, meta jkun meħtieġ.

Kien ikkunsidrat li pazjenti taħt trattament fuq żmien twil għandhom jinżammu taħt sorveljanza regolari, b'mod partikolari meta jaqbzu perijodu ta' trattament ta' sena. Rigward l-użu fl-adolexxenti u s-sigurtà u l-effikaċja fit-tfal, Protium mhuwix rakkomandat għall-użu fit-tfal ta' taħt it-12-il sena minhabba dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'dan il-grupp ta' età.

Rigward it-trattament fuq talba, id-dejta turi li pantoprazole b'doża kuljum ta' 20 mg għal 4 ġimghat huwa effikaċi u sigur fit-trattament ta' GERD mhux severa u s-sintomi assoċjati tagħha u li estensjoni tat-tul tat-trattament sa 8 ġimghat irrizultat f'żieda tar-rati kumulattivi ta' fejqan. Is-CHMP qabel li it-trattament fuq talba huwa għażla approprijata għall-marda tar-rifluss gastro-esofegali sintomatika.

Rigward popolazzjonijiet speċjali, is-CHMP innota li għal pazjenti bi ħsara epatika, informazzjoni speċifika relatata mal-monitoraġġ tal-enzimi tal-fwied u l-waqfien tat-trattament f'każ ta' ħsara severa tal-fwied hija disponibbli u kkonkluda li doża ta' kuljum ta' 20 mg pantoprazole m'għandhiex tinqabeż. L-ebda aġġustament tad-doża m'huwa kkunsidrat meħtieġ għal pazjenti bi ħsara renali u pazjenti anzjani għax il-passaġġ primarju għall-eliminazzjoni għal pantoprazole huwa epatiku, għalhekk l-eliminazzjoni ta' pantoprazole hija minimament affettwata minn disfunzjoni renali u ż-żieda żgħira f'AUC u  $C_{max}$  fl-anzjani meta mqabbla ma' voluntieri ta' età iżgħar mhijiex ikkunsidrata klinikament rilevanti.

#### Pilloli gastro-rezistenti ta' pantoprazole ta' 40 mg

Is-CHMP ha nota tal-proposta tal-MAH u adotta test armonizzat għal din is-sezzjoni. Ir-rakkomandazzjoni fuq kif wiehed għandu jiehu l-pilloli giet allinjata mal-formulazzjoni ta' 20 mg. Id-doża, il-programm u t-tul tat-trattament huma konformi mal-prattici kliniċi. L-opinjoni esperti jirrakkomandaw b'mod unanimu dożaġġ ta' darbtejn kuljum ta' PPIs biex jitjeb is-solliev tas-sintomi f'pazjenti li għandhom sindrome ta' GERD esofegali b'reazzjoni mhux sodisfaċenti għal trattament ta' darba kuljum. Il-meta-analiżi u l-istudji kliniċi kkontrollati pprovduti jappoġġaw l-effikaċja tat-taħlitiet proposti għall-eradikazzjoni ta' *H. Pylori* iżda b'divergenzi wiesgħa bejn Stati Membri. Clarithromycin, metronidazole, tinidazole u amoxicillin jintużaw hafna fl-Ewropa għall-eradikazzjoni ta' *H. Pylori*, madankollu l-prevalenza tar-reżistenza antimikrobjali f'*H. pylori* turi varjabbiltà reġjonali u antibijotiċi alternattivi bbażati fuq rati ta' reżistenza lokali jistgħu jtejbju r-rati ta' eradikazzjoni. B'mod simili, it-tul ta' trattament l-aktar effikaċi huwa diskuss għaliex linji gwida Ewropej jikkontradixxu studji reċenti, li jistgħu jirriflettu rati ta' reżistenza li jvarjaw fi hdan il-popolazzjonijiet studjati. Attwalment, it-terapija trippla għal sebat ijiem għada tul ta' trattament validu u kost-effettiv. Is-CHMP ikkunsidra li t-tul ottimali huwa ġimgha, u li kors ieħor ta' sebat ijiem jista' jiġi rakkomandat f'każijiet individwali. It-test li jirreferi għal "gwida lokali uffieċjali" huwa miftiehem għaliex jippermetti l-inkluzjoni ta' antibijotiċi alternattivi mingħajr ma jiġu msemmija l-alternattivi kollha li jintużaw fuq livell nazzjonali.

Fuq il-bażi tad-dejta disponibbli minn provi kliniċi, il-linji gwida armonizzati tad-dożaġġ għall-monoterapija fejn it-terapija ikkumbinata mhijiex għażla u l-pozoloġija għas-sindrome ta' Zollinger-Ellison u kundizzjonijiet patoloġiċi ta' tnixxija żejda oħra kienu kkunsidrati ġustifikati. B'mod konformi mal-valutazzjoni tal-pilloli gastro-rezistenti ta' 20 mg, Protium mhuwix rakkomandat fit-tfal ta' taħt it-12-il sena. Is-CHMP iddikjara wkoll li doża ta' kuljum ta' 20 mg pantoprazole m'għandhiex tinqabeż f'pazjenti bi ħsara epatika severa. Għal pazjenti bi ħsara fil-funzjoni renali, l-ebda aġġustament tad-doża m'huwa meħtieġ għax il-passaġġ primarju għall-eliminazzjoni ta'

; għalhekk, l-eleminazzjoni hija minimament affettwata minn disfunzjoni renali.

Protium m'għandux jintuża fi trattament ikkombinat għall-eradikazzjoni ta' *H. pylori* f'pazjenti bi hsara fil-funzjoni renali jew b' disfunzjoni epatika moderata għal severa peress li attwalment m'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà fit-trattament ikkombinat għal dawn il-pazjenti. Rigward pazjenti anzjani, u pazjenti bi hsara epatika mhux severa, l-ebda aġġustament tad-doża m'huwa meħtieġ.

#### Pantoprazole 40 mg i.v.

Is-CHMP ha nota tal-proposta tal-MAH u adotta test armonizzat għal din is-sezzjoni. Id-doża u l-programm għall-indikazzjonijiet huwa approprijat, ibbażat fuq id-dejta disponibbli bi pantoprazole 40 mg p.o. u l-ekwivalenza farmakodinamika u terapewtika ta' pantoprazole 40 mg i.v. L-esperjenza fit-tfal hija limitata u għalhekk it-trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Protium i.v. 40 mg mhuwiex rakkomandat f'pazjenti ta' taħt it-18-il sena sakemm dejta oħra ssir disponibbli. Ir-rakkomandazzjonijiet tad-doża f'popolazzjonijiet speċjali ġew mdaħħla fis-sezzjoni 4.2. Għal pazjenti li għandhom hsara epatika, massimu ta' 20 mg kuljum biss huwa rakkomandat għalkemm il-pożoloġija proposta ta' 40 mg darba kull jumejn ma tistax tiġi appoġġata għaliex in-nuqqas ta' dejta ta' effikaċja ma ġiex indirizzat.

#### **Sezzjoni 4.3 - Kontraindikazzjonijiet**

Għall-pilloli ta' pantoprazole 20 mg, is-CHMP ha nota tal-proposta tal-MAH u adotta test armonizzat. B'mod partikolari, l-interazzjoni bejn atazanavir u PPIs oħra ġiet imressqa għas-Sezzjonijiet 4.4 u 4.5. Id-dokumentazzjoni turi li din l-interazzjoni teżisti u hija relatata ma' bidliet fil-pH gastriku li jistgħu jwasslu għal tnaqqis fil-bijodisponibbiltà ta' atazanavir u mediċini tal-HIV oħra li l-assorbiment tagħhom jiddependi fuq il-pH. Madankollu, peress li wiehed jista' jegħlibha, kontraindikazzjoni mhijiex approprijata. Il-ko-amministrazzjoni ta' atazanavir ma' inibituri proton pump mhijiex rakkomandata u jekk it-taħlita ta' atazanavir ma' inibitur proton pump tiġi meqjusa li ma tistax tiġi evitata, il-monitoraġġ kliniku mill-qrib huwa rakkomandat filwaqt li dozi għoljin ta' inibituri proton pump għandhom jiġu evitati. Is-Sezzjoni 4.5 tiddikjara li l-ko-amministrazzjoni ta' atazanavir u mediċini tal-HIV oħra li l-assorbiment tagħhom jiddependi fuq il-pH ma' inibituri proton-pump tista' tirriżulta fi tnaqqis sostanzjali fil-bijodisponibbiltà ta' dawn il-mediċini tal-HIV u jista' jkollha impatt fuq l-effikaċja. Is-CHMP ma kkunsidrax li kien ġġustifikat li wiehed jikkontraindika pantoprazole 20 mg f'pazjenti bi hsara epatika.

Għall-formulazzjoni tal-pilloli ta' pantoprazole 40 mg, is-CHMP ha nota tal-proposta tal-MAH u adotta test armonizzat. Jista' jkun meħtieġ li d-dożaġġ ta' pantoprazole jiġi mnaqqas f'pazjenti bi hsara epatika severa, u li l-enzimi tal-fwied jiġu mmonitorjati b'mod regolari matul it-trattament bi pantoprazole. Peress li l-effikaċja ta' doża baxxa (20 mg) ta' pantoprazole fit-terapija trippla għall-eradikazzjoni ta' *H. pylori* ma' ġiex investigata, l-użu ta' Protium huwa kkunsidrat kontraindikat u d-doża meħtieġa biex tiġi eradikata din l-infezzjoni (40 mg darbtejn kuljum) ma tistax tingħata lil dawn il-pazjenti. Sabiex jitnaqqas ir-riskju f'din il-popolazzjoni, id-dikjarazzjoni tressset għas-Sezzjoni 4.2. Rigward is-sensittività żejda u l-użu konkomitanti ma' atazanavir, il-kummenti pprovduti għad-doża tal-pillola ta' 20 mg japplikaw.

Għall-formulazzjoni ta' pantoprazole 40 mg i.v., is-CHMP ha nota tal-proposta tal-MAH u adotta test armonizzat, b'mod partikolari rigward is-sensittività żejda għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti. Rigward is-sensittività żejda u l-użu konkomitanti ma' atazanavir, il-kummenti pprovduti għad-doża tal-pillola ta' 20 mg japplikaw.

#### **Sezzjoni 4.4 - Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Is-CHMP ha nota tal-proposta tal-MAH għal din is-sezzjoni. Id-dikjarazzjoni dwar zieda possibbli fl-infezzjonijiet gastrointestinali hija appoġġata minn studju b'każ ikkontrollat li jkabbel 6,414 pazjent b'episodju ta' gastroenterite (GE) ma' grupp ta' kontroll b'saħħtu ta' 50,000 u li juri li l-użu tal-PPIs

huwa assoċjat ma' riskju miżjud ta' GE batterjali, ikun xi jkun it-tul tat-trattament. L-irdoppjar tad-doża tal-PPI ziedet aktar ir-riskju ta' GE, bi *Campylobacter* u *Salmonella* l-aktar ta' spiss responsabbli. Is-CHMP innota wkoll li d-dokumentazzjoni ppubblikata dwar l-użu konkomitanti ta' PPIs u clopidogrel tissuggerixxi li clopidogrel jista' jkun inqas effikaċi f'pazjenti li qeghdin jirċievu PPIs u talab lill-MAH biex jiddiskuti l-interazzjoni potenzjali. L-MAH iddiskuta l-użu konkomitanti ta' PPIs u clopidogrel, u nnota tendenza lejn interezzjoni klinika potenzjali bejn PPIs u clopidogrel. Madankollu, l-istudji epidemjoloġiċi kienu kkunsidrati li ma jaqblux u eteroġeni u l-istudji PD/PK kliniċi ma rnexxilhom juru l-ebda impatt fuq l-effett kontra l-pjastrini ta' clopidogrel fuq pantoprazole speċifikament, li kien ta' serħan il-moħħ. Is-CHMP talab għad-dhul tas-sottogrupp kardjovaskulari tal-Grupp ta' Hidma fuq l-Effikaċja (Efficacy Working Party - EWP-CVS) fuq din il-kwistjoni. L-EWP-CVS ikkonkluda li ma kien hemm l-ebda evidenza li kienet tappoġġa interezzjoni bejn pantoprazole u clopidogrel. Is-CHMP għalhekk iddeċieda li dikjarazzjoni rigward din l-interazzjoni ma' kinitx ġustifikata. Bħala konklużjoni, is-CHMP adotta test armonizzat għas-sezzjoni 4.4.

Speċifikament għall-pilloli ta' 20 mg, iddahħlet dikjarazzjoni li tirrakkomanda li l-pazjenti taht trattamenti twal għandhom jiġu sorveljati b'mod regolari, b'mod partikolari meta jaqbzu perijodu ta' trattament ta' sena. Twissijiet relatati mal-prevenzjoni ta' ulċeri gastroduodenali kkawżati minn NSAIDs ġew miżjuda. Speċifikament għall-pilloli ta' 40 mg, informazzjoni rigward il-pazjenti li għandhom is-sindrome ta' Zollinger-Ellison u kundizzjonijiet patoloġiċi ta' tnixxija żejda ohra ġiet inkluża u d-dikjarazzjoni "Id-dijanjozi ta' esofoġite tar-rifluss għandha tiġi kkonfermata permezz ta' endoskopija" tneħhiet peress li din m'għadhiex il-prattika klinika. Twissijiet relatati ma' trattament fuq żmien twil u għall-prevenzjoni ta' ulċeri gastroduodenali kkawżati minn NSAIDs ġew miżjuda, u d-dikjarazzjoni dwar il-pazjenti bi hsara epatika nżammet.

#### **Sezzjoni 4.5 - Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Is-CHMP ha nota tal-proposta tal-MAH u adotta test armonizzat għal din is-sezzjoni. B'mod partikolari, deskrizzjoni tal-passaġġ metaboliku li tirrifletti b'mod adegwat dak li huwa magħruf dwar il-metabolizmu ta' pantoprazole u test dwar l-interazzjonijiet mal-antibjotiċi ġew adottati. L-aċċenn speċifiku ta' levonorgestrel u ethinyl oestradiol huwa ġġustifikat għaliex estrapolazzjoni ġenerali għall-grupp shiħ ta' kontraċettivi orali ma tistax issir. L-inklużjoni ta' sustanzi li għalihom involviment ta' CYP 3A4 jew CYP 2C19 huwa magħruf (bħal pereżempju carbamazepine, diazepam, glibenclamide, u nifedipine) hija ġustifikata. L-inklużjoni tas-sustanzi diclofenac, naproxen, u piroxicam hija ġustifikata permezz tal-ko-riċetta rakkomandata tagħhom skont l-indikazzjoni għall-prevenzjoni tal-ulċeri relatati mal-NSAID u huma msemmija b'mod separat. L-inklużjoni separata ta' caffeine u ethanol hija ġustifikata minhabba l-użu komuni tagħhom.

#### **Sezzjoni 4.6 - Tqala u Tredidigh**

Is-CHMP ha nota tal-proposta tal-MAH u adotta test armonizzat għal din is-sezzjoni, li japplika għall-formulazzjonijiet ta' Protium kollha. Għalkemm studju multi-ċentrali jindika li l-użu ta' PPIs matul l-ewwel trimestru tat-tqala mhuwiex assoċjat ma' riskju teratoġeniku miżjud, l-esperjenza klinika hija limitata matul it-tqala. Għalhekk, pantoprazole għandu jintuża biss meta l-benefiċċju huwa aktar mir-riskju potenzjali. L-istess japplika għall-perijodu ta' tredidigh. Barra minn rapport ta' każ wiehed li indika piż hafif għat-tarbija, hemm nuqqas ta' esperjenza klinika ohra. Is-sezzjoni 4.6 issa tiddikjara li "*deċiżjoni dwar jekk it-tredidigh għandux jitkompla/jitwaqqaf jew jekk it-terapija bi Protium għandhiex titkompla/titwaqqaf għandha tittiehed filwaqt li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-tredidigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija bi Protium għall-mara.*"

#### **Sezzjoni 4.7 - Effetti fuq l-abbiltà li wiehed isuq u juża l-magni**

Is-CHMP ha nota tal-proposta tal-MAH u adotta test armonizzat għal din is-sezzjoni, li japplika għall-formulazzjonijiet ta' Protium kollha. Minhabba li l-MAH ipprezenta studju li twettaq biex tiġi pprovduta informazzjoni rigward l-effetti ta' pantoprazole fuq l-abbiltà li wiehed isuq u juża l-magni, is-Sezzjoni 4.7 issa tiddikjara li "*reazzjonijiet avversi tal-medicina bħal pereżempju sturdament u*

*disturbi viżwali jistgħu jsehħu (ara s-sezzjoni 4.8). Jekk jiġu affettwati, il-pazjenti m'għandhomx isuru jew ihaddmu magni."*

#### **Sezzjoni 4.8 - Effetti mhux mextieqa**

Is-CHMP ha nota tal-proposta tal-MAH u adotta test armonizzat għal din is-sezzjoni, li japplika għall-formulazzjonijiet ta' Protium kollha. It-test ġenerali ta' klassifikazzjoni tal-frekwenzi, u r-reazzjoni avversa miksuba mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq ġew iċċarati, u l-frekwenza ta' għadd ta' avvenimenti giet riveduta. B'mod partikolari, gynaecomastia giet miżjuda mal-lista ta' effetti mhux mextieqa. Il-metodu u l-approċċ statistiku flimkien mad-dejta pprovduta ġew riveduti u s-CHMP ikkunsidra li l-frekwenza stmata kienet approprijata.

#### **Sezzjoni 4.9 - Doża żejda**

Is-CHMP ha nota tal-proposta tal-MAH u adotta test armonizzat għal din is-sezzjoni. B'mod partikolari, l-ebda riskju partikolari rigward it-tehid ta' doża żejda m'huwa antiċipat u l-MAH ikkwota għadd ta' studji li juru li doži ta' 120 mg/d, po. u anke sa 320 mg/d, p.o. għal bosta snin f'pazjenti individwali u 240 mg i.v. kienu tollerati sewwa.

#### **Sezzjoni 5 - Kwalitajiet farmakoloġiċi**

Is-CHMP adotta test armonizzat għas-sezzjonijiet kollha taht is-Sezzjoni 5. B'mod partikolari, it-test dwar il-farmakokinetiċi ġenerali, il-bijodisponibbiltà, il-karatteristiċi f'pazjenti/gruppi speċjali ta' suġġetti u l-karatteristiċi f'pazjenti/gruppi speċjali ta' suġġetti u fit-tfal ġie armonizzat. Taht is-Sezzjoni 6.6 għall-formulazzjoni i.v., test b'informazzjoni dettaljata dwar ir-rikostituzzjoni tas-soluzzjoni u dwar il-prekawzjonijiet speċjali ġie adottat.

#### **Armonizzazzjoni tas-CMC**

L-MAH issottometta il-modulu 2.3 għall-pilloli gastro-rezistenti ta' pantoprazole ta' 20 u 40mg datat Marzu 2009 u għat-trab ta' pantoprazole għal soluzzjoni għall-injezzjoni datat Dicembru 2008 kif ukoll il-modulu 3 għall-pilloli gastro-rezistenti ta' pantoprazole ta' 20 u 40mg u għat-trab ta' pantoprazole għal soluzzjoni għall-injezzjoni datat April 2009. L-inkartament għas-Sustanza mediċinali ġie armonizzat u s-CHMP ha nota tal-monografu Ph. Eur. Is-CHMP ikkunsidra l-informazzjoni ġenerali tas-sustanza mediċinali bhala waħda aċċettabbli. B'mod ġenerali, l-elucidazzjoni tal-istruttura, l-ittestjar tal-lott, l-ispeċifikazzjonijiet u t-testijiet ta' stabbiltà kienu kkunsidrati aċċettabbli. B'mod simili, l-inkartament għall-Prodott mediċinali (pilloli gastro-rezistenti) ġie armonizzat. Il-karatterizzazzjoni tal-pilloli, il-konformità eċċipjenti mar-rekwiziti tal-Ph. Eur, l-ispeċifikazzjonijiet għal dissoluzzjoni, it-testijiet fuq koloranti, stress u impuritajiet, iċ-ċertifikati ta' analiżi tas-sustanzi ta' referenza u l-imballaġġ u l-kontenituri huma kkunsidrati aċċettabbli b'mod ġenerali. Fl-ahħar nett, l-inkartament għall-Prodott mediċinali (trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni) ġie armonizzat. L-iżvilupp farmaċewtiku, id-deskrizzjoni tal-manifatturi u l-attivitajiet tagħhom, l-imballaġġ u l-kontenituri, l-eċċipjenti wżati, l-ispeċifikazzjonijiet tar-rilaxx, il-limitu analitiku l-aktar baxx fl-ispeċifikazzjonijiet tat-tul ta' skadenza ta' prodott mediċinali, l-inkluzjoni ta' sustanzi relatati, it-test tal-purezza l-aktar għolja, l-istandards ta' referenza tas-sustanza mediċinali u tas-sustanzi relatati u l-istabbiltà tal-prodott mediċinali huma kkunsidrati aċċettabbli b'mod ġenerali.

Għall-Modulu 1, l-awtorizzazzjonijiet ta' manifattura attwali sottomessi għall-manifatturi kollha tal-prodotti mediċinali fil-pajjiżi tal-UE u ċ-ċertifikati GMP tal-ispettorati tal-UE għall-manifatturi tal-prodotti mediċinali fil-pajjiżi mhux tal-UE, flimkien mad-dikjarazzjoni tal-QP tal-manifattur għar-rilaxx tal-prodott mediċinali fl-UE kienu kkunsidrati aċċettabbli. Bhala konklużjoni, l-informazzjoni pprovduta kienet b'mod ġenerali adegwata; madankollu, xi thassib zghir mhux solvut ġie identifikat. Is-CHMP huwa tal-opinjoni li impenn li jiġi indirizzat dan it-thassib huwa biżżejjed, u biex jitnaqqas ix-xogħol amministrattiv, żmien komuni ta' sena wara l-hruġ tad-Deċiżjoni tal-KE huwa propost biex jingħataw id-dokumenti ta' risposta kollha bhala pakkett ta' dejta uniku (ara l-Anness IV).

Bhala konkluzjoni, il-proċedura ta' armonizzazzjoni wasslet għall-adozzjoni mis-CHMP ta' sett armonizzat ta' Informazzjoni dwar il-Prodott għat-tliet formulazzjonijiet ta' Protium inklużi fl-iskop u s-CHMP kien tal-opinjoni li l-proporzjoni tal-benefiċċji/riskji ta' Protium u ismijiet assoċjati huwa kkunsidrat bhala wiehed favorevoli.

Fil-qosor, is-CHMP adotta s-settijiet ta' indikazzjonijiet li ġejjin għal Protium u ismijiet assoċjati:

#### Pilloli gastro-reżistenti ta' 20 mg

- Marda tar-rifluss gastro-esofagali sintomatika
- Għall-ġestjoni fuq żmien twil u l-prevenzjoni tar-rikaduta fl-esofagite tar-rifluss
- Prevenzjoni ta' ulċeri gastroduodenali kkawżati minn mediċini mhux selettivi u mhux steroidali kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs) f'pazjenti b'riskju bi htieġa għal trattament NSAID kontinwu (ara s-sezzjoni 4.4)

#### Pilloli gastro-reżistenti ta' 40 mg

- Esofagite tar-rifluss
- Eradikazzjoni ta' *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) flimkien ma' terapija bl-antibijotiċi approprijata f'pazjenti li għandhom ulċeri assoċjati ma' *H. pylori*
- Ulċera gastrika u duodenali
- Is-Sindrome ta' Zollinger-Ellison u kundizzjonijiet patoloġiċi ta' tnixxija żejda oħra

#### Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni ġol-vini (i.v.) ta' 40 mg

- Esofagite tar-rifluss
- Ulċera gastrika u duodenali
- Is-Sindrome ta' Zollinger-Ellison u kundizzjonijiet patoloġiċi ta' tnixxija żejda oħra

### **RAĠUNIJET GĦALL-EMENDAR TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, L-ITTIKKETTJAR U L-FULJETT TA' TAGHRIF**

Billi

- l-iskop tar-referenza kien l-armonizzazzjoni tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodotti, l-ittikkettjar u l-fuljett ta' tagħrif.

- is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, l-ittikkettjar u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-Dententuri tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq ġew ivvalutati fuq il-bażi tad-dokumentazzjoni sottomessa u d-diskussjoni xjentifika fi hdan il-Kumitat,

is-CHMP irrakkomanda l-emendar tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq li għalihom is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, l-ittikkettjar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Protium u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I). Il-kundizzjonijiet rakkomandati għall-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq huma elenkati fl-Anness IV.