

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE PROTIUM E NOMES ASSOCIADOS (VER ANEXO I)

Protium (Pantoprazol) é um inibidor da bomba de prótons utilizado no tratamento da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), uma patologia na qual o refluxo de ácido a partir do estômago causa azia e lesões no esôfago. É também utilizado no tratamento de doenças em que o estômago produz demasiado ácido, tal como a síndrome de Zollinger-Ellison. Funciona através da redução da quantidade de ácido produzido no estômago. O Pantoprazol não se encontra registado na Islândia e em Malta. O Pantoprazol 20 mg e 40 mg, comprimidos gastrorresistentes, encontra-se registado em todos os outros Estados-Membros da UE e na Noruega. Não existem autorizações de introdução no mercado para o Pantoprazol i.v., pó para solução injectável, na Bulgária, Estónia, Letónia e Lituânia. O Protium foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM), estabelecida pelo CMD(h) ao abrigo do disposto no n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. Em concertação com a EMEA, o Módulo 3 foi também harmonizado no âmbito deste procedimento.

Secção 4.1: Indicações terapêuticas

Indicações propostas para o Pantoprazol 20 mg comprimidos gastrorresistentes:

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM. No tratamento de doença de refluxo ligeira e sintomas associados, vários estudos em doentes adultos com DRGE ligeira demonstraram que o Pantoprazol é superior ao placebo e à ranitidina no alívio dos sintomas principais de DRGE (azia, regurgitação ácida, dor na deglutição) e na cicatrização das lesões, sendo ainda comparável ao omeprazol e ao lansoprazol no que respeita à taxa de alívio de sintomas e na cura de doentes com DRGE ligeira. Este facto encontra-se apoiado por várias normas orientadoras que recomendam a utilização de inibidores da bomba de prótons (IBP) na DRGE, independentemente da sua gravidade. Na gestão de longo prazo e na prevenção de recaídas da esofagite de refluxo, o titular da AIM resumiu 7 estudos de tratamento a longo prazo (entre 6-12 meses) que demonstram que o Pantoprazol é superior a nível da manutenção da cura e das taxas de recaída, em comparação com o placebo e a ranitidina. Demonstrou-se que a recaída da esofagite erosiva em indivíduos com DRGE diminuía de forma acentuada com o tratamento com IBP, sendo os sintomas de refluxo melhor controlados com um tratamento com uma dose de manutenção de IBP do que com placebo. No caso de doença não erosiva, o tratamento com IBP provou também ser uma estratégia razoável para o controlo dos sintomas, apesar de o papel da terapêutica diária de manutenção ser menos claro do que no caso da utilização “em caso de necessidade”.

Na prevenção de úlceras gastroduodenais induzidas por medicamentos anti-inflamatórios não esteróides não selectivos, foi fornecido um resumo de três ensaios clínicos que demonstra a superioridade do Pantoprazol em relação ao placebo e ao misoprostol, bem como uma eficácia semelhante à do omeprazol. A associação entre AINE e a presença de complicações do tracto gastrointestinal (GI) superior é considerada bem estabelecida, e a evidência de que o ácido agrava as lesões induzidas por AINE proporciona uma justificação para a minimização destes danos através da supressão ácida.

Em conclusão, com base nos dados fornecidos pelo titular da AIM e nas evidências clínicas existentes, o CHMP adoptou três indicações terapêuticas harmonizadas para os comprimidos gastrorresistentes de 20 mg.

Indicações propostas para o Pantoprazol 40 mg comprimidos gastrorresistentes:

O CHMP tomou conhecimento dos resultados dos ensaios clínicos aleatorizados fornecidos que demonstram que o Pantoprazol é terapêuticamente superior ao placebo e à ranitidina em doentes com esofagite de refluxo moderada a grave e equivalente ao omeprazol, esomeprazol e lansoprazol a nível das taxas de cura após 4/8 semanas e/ou do alívio de sintomas após 2/4 semanas de tratamento. Existe uma quantidade elevada de dados que apoiam o tratamento de doentes com síndromes esofágicas de

DRGE com medicamentos anti-secretores, bem como um nível significativo de evidência de que, enquanto classe de medicamentos, os IBP são mais eficazes nestes doentes do que os antagonistas dos receptores H2.

Na associação com dois antibióticos apropriados para a erradicação de *H. pylori* em doentes com úlceras pépticas, com o objectivo de reduzir a recorrência de úlceras do duodeno e gástricas causadas por este microrganismo, existe um nível elevado de conhecimentos sobre a erradicação de *H. Pylori* e o papel dos IBP. Actualmente, as úlceras relacionadas com a infecção por *H. Pylori* podem ser curadas e a sua recorrência evitada. Em doentes sem experiência de tratamento com AINE e com infecção por *H. Pylori*, o Pantoprazol é superior ao placebo na prevenção da úlcera péptica e de hemorragias no tracto gastrointestinal superior após seis meses. A resistência aos antibióticos é uma causa importante da ineficácia dos tratamentos e, dado que a prevalência da resistência da *H. pylori* revela uma variação regional, antibióticos alternativos seleccionados com base nas taxas de resistência locais poderão melhorar as taxas de erradicação. No que respeita à úlcera do duodeno, foram fornecidos dados de vários ensaios aleatorizados que compararam Pantoprazol com ranitidina. Foi demonstrada a superioridade do Pantoprazol em relação à ranitidina, bem como taxas de cura comparáveis às do omeprazol após duas e quatro semanas de tratamento. Um estudo aleatorizado de determinação da dose revelou diferenças estatisticamente significativas entre as doses de 20 mg e 40 mg, indicando desta forma que o Pantoprazol à dose diária de 40 mg é a dose eficaz e segura recomendada. Relativamente à úlcera gástrica, foram fornecidos dados de dois ensaios clínicos e de uma meta-análise. Os ensaios demonstraram que o Pantoprazol é superior à ranitidina e comparável ao omeprazol no que respeita à cura da úlcera, enquanto que a meta-análise sugere que uma terapêutica de primeira linha em doentes diagnosticados com úlcera gástrica deve preferencialmente ser realizada com IBP, em vez de antagonistas H2.

Por fim, na síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) e outras patologias hipersecretórias, foram fornecidos dados de dois estudos que compararam a eficácia do Pantoprazol na redução da secreção ácida em 11 doentes com ZES anteriormente tratados com omeprazol e lansoprazol. Ficou demonstrado que o Pantoprazol tem uma eficácia equivalente a outros IBP em termos de potência anti-secretória. Numerosos estudos têm demonstrado que os IBP são eficazes e bem tolerados em doentes com patologias hipersecretórias: por essa razão, os IBP são actualmente os agentes anti-secretores de eleição para o controlo da hipersecreção de ácido gástrico. Em conclusão, com base nos dados fornecidos pelo titular da AIM e nas evidências clínicas existentes, as indicações propostas são consideradas apropriadas. No entanto, o CHMP propôs uma nova redacção para a esofagite de refluxo moderada a grave, tendo em conta a classificação actual da doença de refluxo gastroesofágico. Além disso, a indicação para erradicação de *H. Pylori* foi simplificada.

O CHMP adoptou quatro indicações terapêuticas harmonizadas para os comprimidos gastrorresistentes de 40 mg.

Indicações propostas para Pantoprazol 40 mg i.v.:

Na úlcera do duodeno, úlcera gástrica e esofagite de refluxo moderada a grave, estudos abertos demonstraram que o Pantoprazol 40 mg/d, p.o. tem uma eficácia e segurança comparável à do Pantoprazol 40 mg/d, i.v. na cura de esofagite de refluxo, e que as formulações de Pantoprazol 40 mg p.o. e i.v. são equivalentes na sua capacidade de suprimir a produção de ácido gástrico. O tratamento com Pantoprazol nestes estudos foi bem tolerado e apresentou um coeficiente de benefício-risco favorável. Na síndrome de Zollinger Ellison e outras patologias hipersecretórias, dois estudos demonstraram que o Pantoprazol 80 mg i.v. *bid* durante até 6 dias era eficaz e seguro para o controlo de ácido gástrico. Um outro estudo de doentes com ZES submetidos a terapêutica oral estável com IBP demonstrou que uma alteração para Pantoprazol i.v. em doses de 80 mg até 120 mg a cada 8 a 12 horas proporcionava o controlo da produção de ácido. O CHMP considerou que a eficácia clínica comprovada do Pantoprazol 40 mg p.o. e a equivalência documentada do Pantoprazol 40 mg p.o. ao Pantoprazol 40 mg i.v. justifica a sua utilização no tratamento de esofagite de refluxo moderada a grave, úlcera do duodeno, úlcera gástrica e ZES, bem como de outras patologias hipersecretórias.

O CHMP notou que todas as indicações tinham sido prévia e totalmente justificadas e adoptou três indicações terapêuticas harmonizadas para a formulação intravenosa de 40 mg.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

Pantoprazol 20 mg comprimidos gastrorresistentes

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção. Notou-se que a ingestão concomitante de alimentos não tinha influência sobre a AUC e a concentração sérica máxima, mas causava o aumento da variabilidade a nível do atraso da absorção. Foram harmonizadas as instruções de que os comprimidos não devem ser mastigados ou esmagados, devendo ser engolidos inteiros, com água, 1 hora antes da refeição.

A segurança do tratamento de longo prazo foi discutida; os dados recolhidos desde o licenciamento original do medicamento são tranquilizadores quanto à segurança de longo prazo.

Em doentes com idade igual ou superior a 12 anos, o tratamento durante 2 a 4 semanas resulta habitualmente no alívio dos sintomas e, caso não seja suficiente, o alívio dos sintomas é atingido normalmente nas 4 semanas seguintes de tratamento. Depois de conseguido o alívio dos sintomas, a sua reincidência pode ser controlada através de um regime de 20 mg uma vez por dia, em caso de necessidade.

Considerou-se que os doentes sujeitos a um tratamento de longo prazo devem ser mantidos sob vigilância regular, em especial quando o período de tratamento excede 1 ano. No que respeita à utilização em adolescentes e à segurança e eficácia em crianças, o Protium não é recomendado para crianças com idade inferior a 12 anos, dado que as informações sobre a sua segurança e eficácia são limitadas relativamente a este grupo etário.

Em relação ao tratamento em caso de necessidade, os dados demonstram que Pantoprazol a uma dose diária de 20 mg durante 4 semanas é eficaz e seguro no tratamento de DRGE ligeira e sintomas associados, e que uma extensão da duração do tratamento para 8 semanas resultou num aumento das taxas cumulativas de cura. O CHMP concordou que o tratamento em caso de necessidade é uma opção apropriada para a doença de refluxo gastroesofágico sintomática.

Relativamente a populações especiais, o CHMP notou que se encontra disponível informação específica para doentes com insuficiência hepática relacionada com a monitorização de enzimas hepáticas e a interrupção do tratamento em caso de insuficiência hepática grave, tendo concluído que a dose diária de 20 mg de Pantoprazol não deve ser excedida. O ajuste da dose em doentes com insuficiência renal e doentes idosos não é considerado necessário, dado que a principal via de eliminação do Pantoprazol é hepática, sendo a eliminação do Pantoprazol afectada de forma mínima pela disfunção renal, e que o ligeiro aumento da AUC e da C_{max} em doentes idosos, em comparação com voluntários mais jovens, não é considerada clinicamente relevante.

Pantoprazol 40 mg comprimidos gastrorresistentes

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção. A recomendação sobre a forma de tomar os comprimidos foi alinhada com a da formulação de 20 mg. A dose, o regime e a duração do tratamento estão de acordo com as práticas clínicas. Os peritos são unânimes na recomendação de uma dosagem de IBP duas vezes por dia para melhorar o alívio dos sintomas em doentes com síndromes esofágicas de DRGE e uma resposta insatisfatória ao tratamento uma vez por dia. As meta-análises e os estudos clínicos controlados fornecidos apoiam a eficácia das associações propostas para a erradicação de *H. Pylori*, apesar de existirem amplas divergências entre Estados-Membros. A claritromicina, o metronidazol, o tinidazol e a amoxicilina são amplamente utilizados na Europa para a erradicação de *H. Pylori*. Porém, a prevalência de resistência da *H. pylori* a antimicrobianos apresenta uma variabilidade regional, pelo que antibióticos alternativos, seleccionados com base nas taxas de resistência locais, poderão melhorar as taxas de erradicação. De forma semelhante, o período de tratamento mais eficaz permanece discutível, dado que as normas orientadoras europeias contradizem os estudos recentes, os quais

podem reflectir taxas de resistência variáveis nas populações estudadas. Actualmente, a terapêutica tripla durante sete dias é ainda considerada como uma duração válida e eficiente em termos de custos do tratamento. O CHMP considerou que a duração ideal do tratamento é uma semana, podendo ser recomendado um segundo ciclo de sete dias em casos específicos. O texto que se refere a “normas orientadoras oficiais locais” foi aceite, dado que permite a inclusão de antibióticos alternativos, sem a apresentação da lista de todas as alternativas utilizadas a nível nacional.

Com base nos dados de ensaios clínicos disponíveis, foram consideradas justificadas as normas orientadoras harmonizadas relativas à dosagem de monoterapia em situações em que uma terapêutica combinada não se revela como opção, bem como a posologia para a síndrome de Zollinger-Ellison e outras patologias hipersecretórias. Em linha com a avaliação dos comprimidos gastrorresistentes de 20 mg, o Protium não é recomendado para crianças com idade inferior a 12 anos. O CHMP afirmou igualmente que não deve ser excedida a dose diária de 20 mg de Pantoprazol em doentes com insuficiência hepática grave. O ajuste da dose em doentes com insuficiência renal não é considerado necessário, dado que a principal via de eliminação do Pantoprazol é hepática, sendo a eliminação do Pantoprazol afectada de forma mínima pela disfunção renal.

O Protium não deve ser utilizado em terapêuticas combinadas para a erradicação de *H. pylori* em doentes com insuficiência renal ou insuficiência hepática moderada a grave dado que, actualmente, não existem dados disponíveis sobre a sua eficácia e segurança no âmbito do tratamento combinado destes doentes. No que respeita a doentes idosos e doentes com insuficiência hepática ligeira, não é necessário o ajuste da dose.

Pantoprazol 40 mg i.v.

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção. A dose e o regime para as indicações são apropriados, com base nos dados disponíveis sobre o Pantoprazol 40 mg p.o. e na equivalência farmacodinâmica e terapêutica do Pantoprazol 40 mg i.v. Dado que a experiência em crianças é limitada, o Protium i.v. 40 mg pó para solução injectável não é recomendado para doentes com idade inferior a 18 anos até que se encontrem disponíveis mais informações. As recomendações de doses para populações especiais foram inseridas na secção 4.2. Nos doentes com insuficiência hepática, é recomendada uma dose máxima de apenas 20 mg por dia, apesar de a posologia proposta de 40 mg em dias alternados não poder ser apoiada, uma vez que a questão relativa à falta de dados de eficácia não foi resolvida.

Secção 4.3 – Contra-indicações

Relativamente aos comprimidos de Pantoprazol de 20 mg, o CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou um texto harmonizado. Em particular, a interacção entre o atazanavir e outros IBP foi transferida para as secções 4.4 e 4.5. A literatura demonstra a existência desta interacção, que está relacionada com o facto de as alterações do pH gástrico poderem reduzir a biodisponibilidade do atazanavir e outros medicamentos para o VIH cuja absorção seja dependente do pH. No entanto, dado que esta situação pode ser ultrapassada, considera-se inadequada uma contra-indicação. A co-administração de atazanavir e inibidores da bomba de protões não é recomendada e, caso a associação de atazanavir com um inibidor da bomba de protões seja considerada inevitável, recomenda-se uma apertada monitorização clínica, sendo que doses elevadas de inibidores da bomba de protões devem ser evitadas. Na secção 4.5 afirma-se que a co-administração de atazanavir e outros medicamentos para o VIH cuja absorção seja dependente do pH com inibidores da bomba de protões poderá resultar numa redução substancial da biodisponibilidade destes medicamentos para o VIH, podendo ter impacto sobre a sua eficácia. O CHMP não considerou justificada a contra-indicação de Pantoprazol 20 mg em doentes com insuficiência hepática.

Relativamente à formulação de comprimidos de Pantoprazol de 40 mg, o CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou um texto harmonizado. A dosagem do Pantoprazol poderá ter de ser reduzida em doentes com insuficiência hepática grave, devendo realizar-se uma monitorização regular das enzimas hepáticas durante o tratamento com Pantoprazol. Dado que a eficácia da dose mais baixa (20 mg) de Pantoprazol na terapêutica tripla para a erradicação de *H. pylori* não foi

Protium é contra-indicada e a dose necessária para erradicar esta infecção (40 mg duas vezes por dia) não pode ser administrada a estes doentes. Para reduzir o risco nesta população, a afirmação foi transferida para a secção 4.2. No que se refere à hipersensibilidade e à utilização concomitante com atazanavir, aplicam-se os comentários relativos à dose do comprimido de 20 mg.

Relativamente à formulação i.v. de Pantoprazol 40 mg, o CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou um texto harmonizado, em particular no que se refere à hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes. Relativamente à hipersensibilidade e à utilização concomitante com atazanavir, aplicam-se os comentários relativos à dose do comprimido de 20 mg.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM para esta secção. A afirmação sobre um possível aumento de infecções gastrointestinais é apoiada por um estudo de controlo de casos que comparou 6414 doentes com um episódio de gastroenterite (GE) com um grupo de controlo saudável de 50 000 pessoas, tendo demonstrado que a utilização de IBP se encontra associada a um risco aumentado de GE bacteriana, independentemente da duração do tratamento. A duplicação da dose de IBP aumentou ainda mais o risco de GE, sendo as bactérias *Campylobacter* e *Salmonella* as mais frequentemente responsáveis pelos episódios. O CHMP notou ainda que a literatura publicada sobre a utilização concomitante de IBP e clopidogrel sugere que o clopidogrel poderá ser menos eficaz em doentes a receber IBP, tendo solicitado ao titular da AIM que discutisse esta potencial interacção. O titular da AIM discutiu a utilização concomitante de IBP e clopidogrel, tendo notado uma tendência no sentido de uma potencial interacção clínica entre IBP e clopidogrel. No entanto, os estudos epidemiológicos foram considerados contraditórios e heterogéneos, não tendo os estudos farmacodinâmicos/farmacocinéticos demonstrado qualquer impacto sobre o efeito antiplaquetário do clopidogrel, mais especificamente sobre o Pantoprazol, o que é tranquilizador. O CHMP solicitou a intervenção do subgrupo cardiovascular do Grupo de Trabalho “Eficácia” (EWP-CVS) sobre esta questão. O EWP-CVS concluiu que não existem evidências que apoiem uma interacção entre o Pantoprazol e o clopidogrel. Por conseguinte, o CHMP decidiu que uma afirmação relativa a esta interacção não era necessária. Em conclusão, o CHMP adoptou um texto harmonizado para a secção 4.4.

Particularmente em relação aos comprimidos de 20 mg, foi incluída uma afirmação que recomenda que os doentes sujeitos a tratamentos durante períodos longos sejam vigiados com regularidade, em especial quando o período de tratamento exceda 1 ano. Foram adicionadas advertências relacionadas com a prevenção de úlceras gastroduodenais induzidas por AINE. Especificamente em relação aos comprimidos de 40 mg, foi incluída informação sobre doentes com síndrome de Zollinger-Ellison e outras patologias hipersecretórias, tendo sido retirada a afirmação “O diagnóstico de esofagite de refluxo deve ser confirmado por endoscopia”, dado que deixou de ser prática clínica. Foram adicionadas advertências relacionadas com o tratamento de longo prazo e a prevenção de úlceras gastroduodenais induzidas por AINE, tendo sido mantida a afirmação sobre doentes com insuficiência hepática.

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção. Em particular, adoptou-se uma descrição da via metabólica que reflecte adequadamente o que se conhece sobre o metabolismo do Pantoprazol e um texto sobre interacções com antibióticos. A menção específica ao levonorgestrel e ao etinilestradiol é justificada, dado que não é possível fazer uma extrapolação geral para a totalidade do grupo dos contraceptivos orais. A inclusão de substâncias relativamente às quais se conhece o envolvimento de CYP 3A4 ou CYP 2C19 (tais como carbamazepina, diazepam, glibenclamida e nifedipina) é justificada. A inclusão das substâncias diclofenac, naproxeno e piroxicam é justificada, dada a co-prescrição recomendada em conformidade com a indicação de prevenção de úlceras relacionadas com AINE, sendo estas mencionadas separadamente. A inclusão separada de cafeína e etanol é justificada pela sua utilização generalizada.

Secção 4.6 – Gravidez e aleitamento

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção, aplicável a todas as formulações de Protium. Apesar de um estudo multicêntrico indicar que a utilização de IBP durante o primeiro trimestre de gravidez não está associado a um aumento do risco teratogénico, a experiência clínica durante a gravidez é limitada. Por conseguinte, o Pantoprazol apenas deve ser utilizado quando o benefício ultrapasse o risco potencial. O mesmo se aplica durante o período de aleitamento. Para além de uma única notificação que indicou um impacto ligeiro sobre o lactente, não existe experiência clínica adicional. A secção 4.6 refere agora que *“a decisão de continuar/interromper o aleitamento ou continuar/ interromper a terapia com Protium deve ser tomada tendo em consideração os benefícios da amamentação para a criança e os benefícios da terapia com Protium para a mulher”*.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção, aplicável a todas as formulações de Protium. Dado que o titular da AIM apresentou um estudo efectuado com o objectivo de proporcionar informações sobre os efeitos do Pantoprazol sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, a secção 4.7 refere agora que *“podem ocorrer reacções adversas ao medicamento tais como tonturas e perturbações visuais (ver secção 4.8). Caso sejam afectados, os doentes não devem conduzir nem operar máquinas”*.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção, aplicável a todas as formulações de Protium. Foi clarificado o texto geral sobre a classificação de frequências, bem como as reacções adversas obtidas a partir da experiência pós-comercialização, tendo-se revisto a frequência de vários eventos. Em particular, foi adicionada ginecomastia à lista de efeitos indesejáveis. O método e a abordagem estatística, em conjunto com os dados fornecidos, foram analisados, tendo o CHMP considerado que a frequência estimada é apropriada.

Secção 4.9 – Sobredosagem

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e adoptou uma redacção harmonizada para esta secção. Em particular, não se prevêem riscos específicos no que respeita à sobredosagem, tendo o titular da AIM citado vários estudos que demonstram que doses de 120 mg/d, p.o. e mesmo até 320 mg/d, p.o. durante anos, em doentes específicos, bem como doses de 240 mg i.v. foram bem toleradas.

Secção 5 – Propriedades farmacológicas

O CHMP adoptou um texto harmonizado para todas as secções incluídas na Secção 5. Em particular, o texto sobre a farmacocinética geral, a biodisponibilidade, as características em doentes/grupos especiais de indivíduos e as características em doentes/grupos especiais de indivíduos e em crianças foi harmonizado. Na secção 6.6, relativa à formulação i.v., foi adoptado um texto com informações detalhadas sobre a reconstituição da solução e sobre as precauções especiais.

Harmonização do CMC

O titular da AIM submeteu o módulo 2.3 relativo a Pantoprazol comprimidos gastrorresistentes de 20 e 40 mg, com data de Março de 2009 e relativo ao Pantoprazol pó para solução injectável, com data de Dezembro de 2008, assim como o módulo 3 relativo a Pantoprazol comprimidos gastrorresistentes de 20 e 40 mg e Pantoprazol pó para solução injectável, com data de Abril de 2009. O dossiê do fármaco foi harmonizado e o CHMP tomou conhecimento da monografia da Ph. Eur. O CHMP considerou

aceitável a informação geral sobre o medicamento. Em geral, a elucidação da estrutura, o teste dos lotes, as especificações e os testes de estabilidade foram considerados aceitáveis. Da mesma forma, o dossiê do fármaco (comprimidos gastrorresistentes) foi harmonizado. A caracterização do comprimido, a conformidade dos excipientes com os requisitos da Ph. Eur, as especificações de dissolução, os testes dos corantes, de tensão e impurezas, os certificados de análise das substâncias de referência e as embalagens e recipientes são considerados geralmente aceitáveis. Por fim, o dossiê do fármaco (pó para solução injectável) foi harmonizado. O desenvolvimento farmacêutico, a descrição dos fabricantes e respectivas actividades, as embalagens e recipientes, os excipientes utilizados, as especificações de libertação, o limite inferior das especificações de ensaio para a validade do medicamento, a inclusão de substâncias relacionadas, o teste de pureza máxima, os padrões de referência do fármaco e substâncias relacionadas, bem como a estabilidade do medicamento são considerados em geral aceitáveis.

Relativamente ao Módulo 1, as autorizações de fabrico actuais submetidas para todos os fabricantes dos medicamentos nos Estados-Membros da UE e os certificados do cumprimento das BPF, das inspecções da UE, relativas aos fabricantes dos medicamentos de países não pertencentes à UE, em conjunto com a declaração do PQ do fabricante para a introdução do medicamento no mercado na UE foram consideradas aceitáveis. Em conclusão, a informação fornecida foi em geral adequada; no entanto, foram identificadas algumas questões menores que permanecem pendentes. O CHMP considera que o compromisso de abordar estas questões é insuficiente. Para reduzir a carga administrativa, propõe-se um prazo comum de 1 ano após a emissão da decisão da CE para a entrega de todos os documentos de resposta, num único pacote de dados (ver Anexo IV).

Para concluir, o procedimento de harmonização conduziu à adopção pelo CHMP de um conjunto harmonizado de Informações sobre o Medicamento para as três formulações de Protium incluídas no seu âmbito, e o CHMP considerou que o perfil de benefício/risco do Protium e nomes associados é favorável.

Resumindo, o CHMP adoptou os seguintes conjuntos de indicações para Protium e nomes associados:

comprimidos gastrorresistentes de 20 mg

- Doença de refluxo gastroesofágico sintomática
- Gestão de longo prazo e prevenção de recaída de esofagite de refluxo
- Prevenção de úlceras gastroduodenais induzidas por medicamentos anti-inflamatórios não esteróides não selectivos (AINE) em doentes em risco com necessidade de tratamento contínuo com AINE (ver secção 4.4)

comprimidos gastrorresistentes de 40 mg

- Esofagite de refluxo
- Erradicação de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) em associação com terapêutica antibiótica adequada em doentes com úlceras associadas a *H. pylori*
- Úlcera gástrica e do duodeno
- Síndrome de Zollinger-Ellison e outras patologias hipersecretórias

Pó para solução intravenosa injectável (i.v.) 40 mg

- Esofagite de refluxo
- Úlcera gástrica e do duodeno
- Síndrome de Zollinger-Ellison e outras patologias hipersecretórias

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que,

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,

- o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

O CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Protium e nomes associados (ver Anexo I). As condições recomendadas da Autorização de Introdução no Mercado são estabelecidas no Anexo IV.