

**ANEXA II**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI  
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI  
PREZENTATE DE EMEA**

## CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

### REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU PROTIUM ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Protium (pantoprazol) este un inhibitor al pompei de protoni și se utilizează în tratamentul bolii de reflux gastroesofagian (BRGE), o afecțiune în care fluxul retrograd al acidului din stomac cauzează pirozis și leziuni la nivelul esofagului. De asemenea, se utilizează pentru tratarea afecțiunilor în care stomacul produce acid în exces, cum ar fi sindromul Zollinger-Ellison. Acesta acționează prin reducerea cantității de acid produs în stomac. Pantoprazolul nu este înregistrat în Islanda și Malta. Pantoprazol 20 mg și 40 mg, comprimate gastrorezistente, este înregistrat în toate celelalte țări UE și în Norvegia. Nu există autorizații de introducere pe piață pentru pantoprazol i.v., pulbere pentru soluție injectabilă, în Bulgaria, Estonia, Letonia și Lituania. Protium a fost inclus pe lista de produse pentru armonizarea Rezumatelor caracteristicilor produsului (RCP) întocmită de CMD(h), în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare. În acord cu EMEA, Modulul 3 a fost, de asemenea, armonizat în cadrul acestei proceduri.

#### Sectiunea 4.1: Indicații terapeutice

##### Indicații propuse pentru pantoprazol 20 mg comprimate gastrorezistente:

CHMP a luat notă de propunerea titularului autorizației de introducere pe piață. Pentru tratamentul bolii de reflux ușoare și a simptomelor asociate, mai multe studii la pacienți adulți cu BRGE în formă ușoară au arătat că pantoprazolul este superior față de placebo și ranitidină pentru ameliorarea principalelor simptome ale BRGE (pirozis, regurgitare acidă, dureri la deglutiție) și vindecarea leziunilor și este comparabil cu omeprazolul și lansoprazolul în ceea ce privește rata de ameliorare a simptomelor și de vindecare la pacienții cu BRGE în formă ușoară. Acest lucru a fost confirmat de mai multe orientări care recomandă utilizarea de IPP în BRGE indiferent de gravitate. Pentru tratamentul cronic pe termen lung și prevenirea recidivei în esofagita de reflux, titularul autorizației de introducere pe piață a centralizat 7 studii privind tratamentul pe termen lung (6-12 luni) care au demonstrat că pantoprazolul este superior în menținerea ratelor de vindecare și recidivă față de placebo și ranitidină. S-a demonstrat că recidiva esofagitei erozive la subiecți cu BRGE a scăzut dramatic în urma tratamentului cu IPP și, de asemenea, simptomatologia de reflux a fost mai bine controlată prin terapie cu IPP la doza de întreținere decât prin placebo. În cazul bolii non-erozive, tratamentul cu IPP s-a dovedit, de asemenea, a fi o strategie rezonabilă de control al simptomelor, dar rolul terapiei de întreținere zilnice este mai puțin clar decât cel al utilizării „la cerere”.

Pentru prevenirea ulcerelor gastroduodenale induse de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene neselective, a fost prezentat un rezumat pentru trei studii clinice, indicând superioritatea pantoprazolului față de placebo și misoprostol și o eficacitate similară cu omeprazolul. Asocierea dintre AINS și prezența complicațiilor gastrointestinale (GI) superioare este considerată recunoscută și dovezile că acidul agravează leziunile induse de AINS asigură o motivație pentru reducerea la minim a acestor vătămări prin supresia acidului.

În concluzie, pe baza datelor prezentate de titularul autorizației de introducere pe piață și a dovezilor clinice existente, CHMP a adoptat trei indicații terapeutice armonizate pentru comprimatele gastrorezistente de 20 mg.

##### Indicații propuse pentru pantoprazol 40 mg comprimate gastrorezistente:

CHMP a reținut rezultatele prezentate ale studiilor clinice randomizate care demonstrează că pantoprazolul este terapeutic superior față de placebo și ranitidină la pacienți cu esofagită de reflux moderată și severă și este echivalent ca rate de vindecare după 4/8 săptămâni și/sau ameliorare a simptomelor după 2/4 săptămâni de tratament cu omeprazolul,esomeprazolul și lansoprazolul. Numeroase date susțin tratarea cu medicamente antisecretoare a pacienților cu sindroame BRGE esofagiene și există dovezi suficiente că IPP, ca grupă de medicamente, sunt mai eficiente la acești pacienți decât antagoniștii receptorilor H2.

Pentru asocierea cu două antibiotice adecvate pentru eradicarea *H. pylori* la pacienți cu ulcere peptice cu obiectivul de a reduce recurența ulcerelor duodenale și gastrice cauzate de acest microorganism, există cunoștințe vaste despre eradicarea *H. Pylori* și rolul IPP. În prezent, ulcerele asociate infecției cu *H. Pylori* pot fi vindecate și recurența acestora poate fi prevenită, iar la pacienții netratați în prealabil cu AINS cu infecție cu *H. Pylori*, pantoprazolul este mai eficace decât placebo în prevenirea ulcerului peptic și hemoragiei gastrointestinale superioare la șase luni. Rezistența la antibiotice este o cauză majoră de eșec al tratamentului și, întrucât prevalența rezistenței *H. pylori* prezintă variație regională, antibiotice alternative bazate pe rate de rezistență locale pot îmbunătăți ratele de eradicare. În ceea ce privește ulcerul duodenal, au fost prezentate date din mai multe studii randomizate, care au comparat pantoprazolul cu ranitidina. Au fost demonstrate superioritatea pantoprazolului față de ranitidină și rate de vindecare comparabile după două și patru săptămâni de tratament cu omeprazol. Un studiu randomizat de stabilire a dozei a arătat diferențe statistice semnificative între doza de 20 mg și cea de 40 mg, indicând astfel că o doză zilnică de pantoprazol de 40 mg reprezintă dozulul eficace și sigur recomandat. Pentru ulcerul gastric, au fost prezentate date din două studii clinice și o meta-analiză. Studiile au demonstrat că pantoprazolul este superior față de ranitidină și comparabil cu omeprazolul în vindecarea ulcerului, iar meta-analiza sugerează că terapia medicamentoasă de primă linie pentru pacienții diagnosticați cu ulcer gastric ar trebui să includă, de preferință, IPP și nu un antagonist H2.

În final, pentru sindromul Zollinger-Ellison (SZE) și alte afecțiuni hipersecretorii patologice, au fost prezentate date din două studii de comparare a eficacității pantoprazolului în reducerea secreției de acid gastric la 11 pacienți cu SZE care fuseseră tratați în prealabil cu omeprazol și lansoprazol. S-a demonstrat că pantoprazolul este la fel de eficace ca ceilalți IPP în ceea ce privește potența antisecretoare. Numeroase studii au demonstrat că IPP sunt atât eficace, cât și bine tolerați la pacienți cu afecțiuni hipersecretorii; în consecință, aceștia sunt în prezent agenții antisecretori preferați pentru controlul hipersecreției de acid gastric. În concluzie, pe baza datelor prezentate de titularul autorizației de introducere pe piață și a dovezilor clinice existente, indicațiile propuse sunt considerate adecvate; cu toate acestea, CHMP a propus o nouă formulare pentru esofagita de reflux moderată și severă, luând în considerare clasificarea curentă a bolii de reflux gastroesofagian. În plus, indicația pentru eradicarea *H. Pylori* a fost simplificată.

CHMP a adoptat patru indicații terapeutice armonizate pentru comprimatele gastrorezistente de 40 mg.

#### Indicații propuse pentru pantoprazol 40 mg i.v.:

Pentru ulcerul duodenal, ulcerul gastric, esofagita de reflux moderată și severă, studiile cu medicație cunoscută au demonstrat că pantoprazol 40 mg/zi, p.o., prezintă o eficacitate și siguranță comparabile cu pantoprazol 40 mg/zi, i.v., în vindecarea esofagitei de reflux, și că formulele de pantoprazol 40 mg p.o. și i.v. sunt echivalente în capacitatea lor de a suprima secreția de acid gastric. Tratamentul cu pantoprazol în aceste studii a fost bine tolerat și a avut un raport risc/beneficiu favorabil. Pentru sindromul Zollinger Ellison și alte afecțiuni hipersecretorii patologice, două studii au demonstrat că pantoprazol 80 mg i.v. de două ori pe zi timp de până la 6 zile a fost eficace și sigur în controlul acidului gastric. Un alt studiu la pacienți cu SZE aflați sub terapie stabilă cu IPP orali a demonstrat că trecerea la pantoprazol i.v. în doze de 80 mg până la 120 mg la fiecare 8 - 12 ore a reușit să controleze secreția de acid. CHMP a considerat că eficacitatea clinică dovedită a pantoprazolului 40 mg p.o. și echivalența documentată a pantoprazolului 40 mg p.o. cu pantoprazolul 40 mg i.v. justifică utilizarea în tratamentul esofagitei de reflux moderate și severe, al ulcerului duodenal, al ulcerului gastric și al SZE și altor afecțiuni hipersecretorii patologice.

CHMP a remarcat că toate indicațiile au fost în prealabil justificate pe deplin și a adoptat trei indicații terapeutice armonizate pentru formula intravenoasă de 40 mg.

#### Secțiunea 4.2 - Doze și mod de administrare

##### Pantoprazol 20 mg comprimate gastrorezistente

CHMP a reținut propunerea titularului autorizației de introducere pe piață și a adoptat un text armonizat pentru această secțiune. S-a observat că administrarea concomitentă de alimente nu are

nicio influență asupra ASC și a concentrației serice maxime, dar că variabilitatea timpului de întârziere va fi mărită. Au fost armonizate instrucțiunile potrivit cărora comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate, ci trebuie înghițite întregi cu 1 oră înainte de masă cu puțină apă.

A fost discutată siguranța tratamentului pe termen lung, datele colectate de la autorizarea inițială a produsului fiind încurajatoare în ceea ce privește siguranța pe termen lung.

Tratamentul timp de 2 - 4 săptămâni conduce, de obicei, la ameliorarea simptomelor, iar dacă acesta nu este suficient, ameliorarea simptomelor se realizează, în mod normal, în decurs de alte 4 săptămâni la pacienți cu vârste de minim 12 ani. După ce se obține ameliorarea simptomatică, recidivarea simptomelor poate fi controlată prin utilizarea unui regim la cerere de 20 mg o dată pe zi, când este necesar.

S-a considerat că pacienții aflați sub tratament pe termen lung trebuie menținuți sub supraveghere regulată, în special când se depășește o perioadă de tratament de 1 an. În ceea ce privește administrarea la adolescenți și siguranța și eficacitatea la copii, nu se recomandă utilizarea Protium la copiii cu vârsta sub 12 ani din cauza lipsei de date privind siguranța și eficacitatea la această grupă de vârstă.

Cu privire la tratamentul la cerere, datele arată că pantoprazolul în doză zilnică de 20 mg timp de 4 săptămâni este eficace și sigur în tratamentul BRGE în formă ușoară și al simptomelor sale asociate și că o prelungire a duratei tratamentului până la 8 săptămâni a condus la o creștere a ratelor de vindecare cumulative. CHMP a fost de acord că tratamentul la cerere reprezintă o opțiune adecvată pentru boala de reflux gastroesofagian simptomatică.

În ceea ce privește populațiile speciale, CHMP a remarcat că pentru pacienții cu insuficiență hepatică, sunt disponibile informații specifice referitoare la monitorizarea enzimelor hepatice și întreruperea tratamentului în cazul insuficienței hepatice severe și a concluzionat că nu trebuie depășită o doză zilnică de 20 mg de pantoprazol. Nu se consideră necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală și pacienții în vârstă deoarece calea principală de eliminare a pantoprazolului este cea hepatică, astfel încât eliminarea pantoprazolului este afectată în foarte mică măsură de disfuncția renală, iar ușoara creștere a ASC și  $C_{max}$  la pacienți în vârstă comparativ cu voluntarii mai tineri nu este considerată clinic relevantă.

#### Pantoprazol 40 mg comprimate gastrorezistente

CHMP a reținut propunerea titularului autorizației de introducere pe piață și a adoptat un text armonizat pentru această secțiune. Recomandarea privind modul de administrare a comprimatelor a fost aliniată cu formula de 20 mg. Doza, schema de tratament și durata tratamentului respectă practicile clinice. Avizele experților sunt unanime în recomandarea dozajului de două ori pe zi al IPP pentru a îmbunătăți ameliorarea simptomatică la pacienții cu un sindrom BRGE esofagian, cu un răspuns nesatisfăcător la tratamentul administrat o dată pe zi. Meta-analizele și studiile clinice controlate prezentate confirmă eficacitatea combinațiilor propuse pentru eradicarea *H. Pylori*, dar cu mari divergențe între statele membre. Claritromicina, metronidazolul, tinidazolul și amoxicilina sunt utilizate pe scară largă în Europa pentru eradicarea *H. Pylori*, însă prevalența rezistenței antimicrobiene a *H. pylori* prezintă variabilitate regională, iar antibioticele alternative bazate pe ratele de rezistență locale pot îmbunătăți ratele de eradicare. În mod similar, este discutată durata de tratament cea mai eficientă întrucât orientările europene contrazic studiile recente, ceea ce poate reflecta rate de rezistență variabile în rândul populațiilor studiate. În prezent, terapia triplă timp de șapte zile reprezintă în continuare o durată de tratament valabilă și eficientă din punct de vedere al costurilor. CHMP a considerat că durata optimă este de o săptămână și că o altă serie de tratament de șapte zile ar putea fi recomandată în cazuri individuale. Textul referitor la „orientările locale oficiale” este acceptat deoarece permite includerea de antibiotice alternative fără a se menționa toate alternativele utilizate la nivel național.

Pe baza datelor disponibile din studiile clinice, orientările de dozare armonizate pentru monoterapie în cazurile în care terapia combinată nu este o opțiune și posologia pentru sindromul Zollinger-Ellison și alte afecțiuni hipersecretorii patologice au fost considerate justificate. În acord cu evaluarea

comprimatelor gastrorezistente de 20 mg, Protium nu este recomandat la copiii cu vârsta sub 12 ani. CHMP a declarat, de asemenea, că nu trebuie să se depășească o doză zilnică de 20 mg pantoprazol la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Pentru pacienții cu insuficiență renală, nu este necesară ajustarea dozei deoarece calea principală de eliminare a pantoprazolului este cea hepatică; prin urmare, eliminarea este afectată în foarte mică măsură de disfuncția renală.

Protium nu trebuie utilizat în tratament combinat pentru eradicarea *H. pylori* la pacienți cu insuficiență renală sau disfuncție hepatică moderată până la severă, întrucât în prezent nu sunt disponibile date privind eficacitatea și siguranța tratamentului combinat pentru acești pacienți. În ceea ce privește pacienții în vârstă și pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, nu este necesară ajustarea dozei.

#### Pantoprazol 40 mg i.v.

CHMP a reținut propunerea titularului autorizației de introducere pe piață și a adoptat un text armonizat pentru această secțiune. Doza și schema de tratament pentru indicații este adecvată, pe baza datelor disponibile legate de pantoprazol 40 mg p.o. și a echivalenței farmacodinamice și terapeutice a pantoprazolului 40 mg i.v. Experiența la copii este limitată și, prin urmare, Protium i.v. 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă nu se recomandă la pacienți cu vârsta sub 18 ani până ce nu devin disponibile date suplimentare. La secțiunea 4.2 au fost introduse recomandări privind dozele la populații speciale. Pentru pacienții cu insuficiență hepatică, se recomandă o doză zilnică maximă de doar 20 mg, deși posologia propusă de 40 mg în zile alternative nu poate fi confirmată întrucât lipsa datelor privind eficacitatea nu a fost remediată.

#### Secțiunea 4.3 - Contraindicații

Pentru comprimatele de pantoprazol de 20 mg, CHMP a reținut propunerea titularului autorizației de introducere pe piață și a adoptat un text armonizat. În special, interacțiunea dintre atazanavir și alți IPP a fost mutată în secțiunile 4.4 și 4.5. Literatura de specialitate arată că această interacțiune există și este asociată cu modificări ale pH-ului gastric care pot conduce la o reducere a biodisponibilității atazanavir și a altor medicații HIV a căror absorbție depinde de pH. Totuși, deoarece această situație poate fi remediată, o contraindicație nu este adecvată. Administrarea concomitentă de atazanavir cu inhibitori ai pompei de protoni nu este recomandată, iar dacă asocierea atazanavir cu un inhibitor al pompei de protoni este considerată inevitabilă, se recomandă o monitorizare clinică atentă, iar dozele mari de inhibitori ai pompei de protoni trebuie evitate. La secțiunea 4.5 se menționează că administrarea concomitentă de atazanavir și alte medicații HIV a căror absorbție depinde de pH împreună cu inhibitori ai pompei de protoni ar putea cauza o reducere substanțială a biodisponibilității acestor medicații HIV și ar putea afecta eficacitatea. CHMP nu a considerat justificată contraindicarea pantoprazolului 20 mg la pacienți cu insuficiență hepatică.

Pentru formula de pantoprazol 40 mg comprimate, CHMP a reținut propunerea titularului autorizației de introducere pe piață și a adoptat un text armonizat. Este posibil să fie necesară reducerea dozei de pantoprazol la pacienți cu insuficiență hepatică severă, iar enzimele hepatice trebuie monitorizate regulat în timpul tratamentului cu pantoprazol. Deoarece eficacitatea pantoprazolului în doză redusă (20 mg) în terapia triplă pentru eradicarea *H. pylori* nu a fost investigată, utilizarea Protium este considerată contraindicată, iar doza necesară pentru eradicarea acestei infecții (40 mg de două ori pe zi) nu poate fi administrată acestor pacienți. Pentru a reduce riscul la această populație, afirmația a fost mutată în secțiunea 4.2. În ceea ce privește hipersensibilitatea și administrarea concomitentă cu atazanavir, se aplică observațiile prevăzute pentru doza de 20 mg comprimate.

Pentru formula de pantoprazol 40 mg i.v., CHMP a reținut propunerea titularului autorizației de introducere pe piață și a adoptat un text armonizat, în special cu privire la hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. În ceea ce privește hipersensibilitatea și administrarea concomitentă cu atazanavir, se aplică observațiile prevăzute pentru doza de 20 mg comprimate.

#### Secțiunea 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

CHMP a reținut propunerea titularului autorizației de introducere pe piață pentru această secțiune. Afirmarea privind o posibilă creștere a numărului de infecții gastrointestinale este confirmată de un studiu de tip caz-control care a comparat 6414 pacienți cu un episod de gastroenterită (GE) cu un grup de control de 50 000 de subiecți sănătoși și a demonstrat că utilizarea de IPP este asociată cu un risc crescut de GE bacteriană, indiferent de durata tratamentului. Dublarea dozei de IPP a crescut, de asemenea, riscul de GE, *Campylobacter* și *Salmonella* fiind cel mai frecvent responsabile. CHMP a reținut, de asemenea, că literatura de specialitate publicată privind administrarea concomitentă de IPP și clopidogrel sugerează că clopidogrel poate fi mai puțin eficace la pacienții tratați cu IPP și a solicitat titularului autorizației de introducere pe piață să discute această potențială interacțiune. Titularul autorizației de introducere pe piață a discutat despre administrarea concomitentă de IPP și clopidogrel, remarcând o tendință spre o potențială interacțiune clinică între IPP și clopidogrel. Cu toate acestea, studiile epidemiologice au fost considerate contradictorii și eterogene, iar studiile PD/PK clinice nu au reușit să demonstreze o influențare a efectului antiplachetar al clopidogrel asupra pantoprazolului în special, ceea ce a fost încurajator. CHMP a solicitat contribuția subgrupului cardiovascular al Grupului de lucru pentru eficacitate (EWP-CVS) pe această temă. EWP-CVS a concluzionat că nu există dovezi care să confirme o interacțiune între pantoprazol și clopidogrel. Prin urmare, CHMP a decis că o afirmație privind această interacțiune este nejustificată. În concluzie, CHMP a adoptat un text armonizat pentru secțiunea 4.4.

În special pentru comprimatele de 20 mg, a fost introdusă o afirmație care recomandă ca pacienții aflați sub tratamente de durată să fie menținuți sub supraveghere regulată, mai ales când se depășește o perioadă de tratament de 1 an. Au fost adăugate atenționări legate de prevenirea ulcerelor gastroduodenale induse de AINS. În special pentru comprimatele de 40 mg, au fost incluse informații referitoare la pacienți cu sindromul Zollinger-Ellison și alte afecțiuni hipersecretorii patologice și a fost eliminată afirmația „Diagnosticul de esofagită de reflux trebuie confirmat prin endoscopie” deoarece aceasta nu mai reprezintă practica clinică. Au fost adăugate atenționări privind tratamentul pe termen lung și pentru prevenirea ulcerelor gastroduodenale induse de AINS și a fost păstrată afirmația referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### **Secțiunea 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

CHMP a reținut propunerea titularului autorizației de introducere pe piață și a adoptat un text armonizat pentru această secțiune. În special, au fost adoptate o descriere a căii metabolice care să reflecte în mod adecvat ceea ce se cunoaște despre metabolizarea pantoprazolului și un text privind interacțiunile cu antibioticele. Menționarea specifică a levonorgestrelului și etinilestradiolului este justificată întrucât nu se poate face o extrapolare generală la întreaga grupă de contraceptive orale. Includerea de substanțe pentru care se cunoaște o implicare a CYP 3A4 sau CYP 2C19 (cum ar fi carbamazepină, diazepam, glibenclamidă și nifedipină) este justificată. Includerea substanțelor diclofenac, naproxen și piroxicam este justificată de prescrierea lor concomitentă recomandată conform indicației de prevenire asociată cu AINS, acestea fiind menționate separat. Includerea separată a cafeinei și etanolului este justificată de utilizarea pe scară largă a acestora.

#### **Secțiunea 4.6 - Sarcina și alăptarea**

CHMP a reținut propunerea titularului autorizației de introducere pe piață și a adoptat un text armonizat pentru această secțiune, aplicabil tuturor formulelor de Protium. Deși un studiu multicentric indică faptul că utilizarea de IPP în cursul primului trimestru de sarcină nu este asociată cu un risc teratogen sporit, experiența clinică este limitată în timpul sarcinii. Prin urmare, pantoprazolul trebuie utilizat numai când beneficiul este mai mare decât riscul potențial. Același lucru este valabil și pentru perioada de alăptare. În afară de un singur raport de caz care a indicat o ușoară povară pentru sugar, lipsește orice altă experiență clinică. La secțiunea 4.6 se afirmă în prezent că „o decizie privind eventualitatea continuării/întreruperii alăptării sau continuării/întreruperii tratamentului cu Protium trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu Protium pentru mamă”.

#### **Secțiunea 4.7 - Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

CHMP a reținut propunerea titularului autorizației de introducere pe piață și a adoptat un text armonizat pentru această secțiune, aplicabil tuturor formulelor de Protium. Deoarece titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat un studiu efectuat pentru a oferi informații privind efectele pantoprazolului asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, la secțiunea 4.7 se afirmă în prezent că „*se pot produce reacții adverse la medicament precum amețeală și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Dacă sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.*”

#### **Secțiunea 4.8 - Reacții adverse**

CHMP a reținut propunerea titularului autorizației de introducere pe piață și a adoptat un text armonizat pentru această secțiune, aplicabil tuturor formulelor de Protium. A fost clarificat textul general al clasificării frecvențelor și al reacțiilor adverse obținute din experiența post-introducere pe piață, iar frecvența unui număr de evenimente a fost revizuită. În special, a fost adăugată ginecomastia la lista de reacții adverse. Metoda și abordarea statistică, împreună cu datele prezentate, au fost analizate, iar CHMP a considerat că frecvența estimată este adecvată.

#### **Secțiunea 4.9 - Supradozaj**

CHMP a reținut propunerea titularului autorizației de introducere pe piață și a adoptat un text armonizat pentru această secțiune. În special, nu se preconizează riscuri deosebite în ceea ce privește supradozajul, iar titularul autorizației de introducere pe piață a menționat un număr de studii care au demonstrat că doze de 120 mg/zi, p.o., și chiar de până la 320 mg/zi, p.o., timp de mai mulți ani la pacienți individuali, precum și de 240 mg i.v. au fost bine tolerate.

#### **Secțiunea 5 - Proprietăți farmacologice**

CHMP a adoptat un text armonizat pentru toate secțiunile la secțiunea 5. În special, a fost armonizat textul privind farmacocinetica generală, biodisponibilitatea, caracteristicile la pacienți/grupuri speciale de subiecți și caracteristicile la pacienți/grupuri speciale de subiecți și la copii. La secțiunea 6.6, pentru formula i.v., a fost adoptat un text cu informații detaliate despre reconstituirea soluției și despre precauțiile speciale.

#### **Armonizarea CMC**

Titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat modulul 2.3 pentru pantoprazol comprimate gastrorezistente de 20 și 40 mg din martie 2009 și pentru pantoprazol pulbere pentru soluție injectabilă din decembrie 2008, precum și modulul 3 pentru pantoprazol comprimate gastrorezistente de 20 și 40 mg și pentru pantoprazol pulbere pentru soluție injectabilă din aprilie 2009. Dosarul substanței medicamentoase a fost armonizat și CHMP a luat notă de monografia Ph. Eur. CHMP a considerat acceptabile informațiile generale ale substanței medicamentoase. În general, elucidarea structurii, testarea în loturi, specificațiile și testele de stabilitate au fost considerate acceptabile. În mod similar, a fost armonizat dosarul produsului medicamentos (comprimate gastrorezistente). Caracterizarea comprimatelor, conformitatea excipienților cu cerințele Ph. Eur, specificațiile de dizolvare, testele pe coloranți, stres și impurități, certificatele de analiză ale substanțelor de referință, ambalajele și recipientele sunt considerate general acceptabile. În final, a fost armonizat dosarul produsului medicamentos (pulbere pentru soluție injectabilă). Dezvoltarea farmaceutică, descrierea producătorilor și activităților acestora, ambalajele și recipientele, excipienții utilizați, specificațiile de eliberare, limita inferioară de testare din specificațiile privind perioada de valabilitate a produsului medicamentos, includerea substanțelor conexe, testul de puritate maximă, standardele de referință ale substanței medicamentoase și substanțelor conexe și stabilitatea produsului medicamentos sunt considerate în general acceptabile.

Pentru Modulul 1, autorizațiile de fabricație curente prezentate pentru toți producătorii de medicamente din țările UE și certificatele BPP ale inspectoratelor UE pentru producătorii de

medicamente din țările care nu sunt state membre ale UE, alături de declarația persoanei calificate a producătorului pentru eliberarea medicamentelor în UE, au fost considerate acceptabile. În concluzie, informațiile prezentate au fost, în general, adecvate; cu toate acestea, au fost identificate o serie de motive de îngrijorare minore nerezolvate. CHMP este de părere că un angajament de soluționare a acestor motive de îngrijorare este suficient, iar pentru a reduce munca administrativă, se propune un interval de timp comun de 1 an după emiterea deciziei CE pentru toate documentele de răspuns care vor fi transmise într-un singur pachet de date (a se vedea anexa IV).

În concluzie, procedura de armonizare a determinat adoptarea de către CHMP a unui set armonizat de Informații despre produs pentru cele trei formule ale Protium incluse în sfera de aplicare și CHMP a considerat că raportul risc/beneficiu pentru Protium și numele asociate este considerat favorabil.

Pe scurt, CHMP a adoptat următoarele seturi de indicații pentru Protium și numele asociate:

#### Comprimate gastrorezistente de 20 mg

- Boală de reflux gastroesofagian simptomatică
- Pentru tratamentul cronic și prevenirea recidivei în esofagita de reflux
- Prevenirea ulcerelor gastroduodenale induse de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) neselective la pacienți cu risc care necesită un tratament continuu cu AINS (a se vedea pct. 4.4)

#### Comprimate gastrorezistente de 40 mg

- Esofagită de reflux
- Eradicarea *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în asociere cu antibioterapie adecvată la pacienți cu ulcere asociate cu *H. pylori*
- Ulcer gastric și duodenal
- Sindromul Zollinger-Ellison și alte afecțiuni hipersecretorii patologice

#### Pulbere pentru soluție injectabilă intravenoasă (i.v.) de 40 mg

- Esofagită de reflux
- Ulcer gastric și duodenal
- Sindromul Zollinger-Ellison și alte afecțiuni hipersecretorii patologice

### **MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI**

Întrucât

- sfera de aplicare a sesizării a constat în armonizarea Rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului.

- Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de introducere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a dezbaterii științifice din cadrul Comitetului,

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în anexa III pentru Protium și numele asociate (vezi anexa I). Condițiile recomandate de emisie a autorizațiilor de introducere pe piață sunt enumerate în anexa IV.