

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i)
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report(s)*, PSUR) per rabeprazolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Il PRAC ha preso nota di venti segnalazioni fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di eventi di colite microscopica con l'uso di medicinali della stessa classe terapeutica. Tra questi, vi erano otto casi con *de-challenge* positivo associati esclusivamente all'uso di rabeprazolo, che corroborano chiaramente l'associazione fra il trattamento con rabeprazolo e la comparsa di colite microscopica. Anche se, in base ai dati derivati da un sistema di segnalazione degli eventi avversi esterno alla UE, il numero complessivo di segnalazioni di colite microscopica per gli inibitori della pompa protonica è relativamente esiguo e il numero di segnalazioni di colite microscopica associata a rabeprazolo è inferiore rispetto a lansoprazolo, questi dati devono essere considerati alla luce del fatto che l'esposizione dei pazienti è molto più elevata per lansoprazolo e che la rarità della malattia difficile da diagnosticare (unicamente tramite biopsia) suggerisce una sottosegnalazione significativa.

Il PRAC ha preso anche nota di uno studio caso-controllo mediante il servizio di ricerca Clinical Practice Research Datalink britannico contenente 1.211 casi, che avvalorano un'associazione tra l'uso attuale di inibitori della pompa protonica e un aumento del rischio di colite microscopica, rispetto all'assenza di uso e all'uso passato.

Il PRAC ha tenuto inoltre in considerazione l'associazione tra colite microscopica e diarrea severa. Dal momento che la diarrea è un effetto indesiderato comune di molte terapie farmacologiche e che i pazienti anziani hanno una maggiore probabilità di assumere più medicinali, in generale il consumo di farmaci è ritenuto un fattore concomitante nello sviluppo di colite microscopica, soprattutto nei pazienti anziani.

Considerati i casi con *de-challenge* positivo, che corroborano chiaramente l'associazione fra il trattamento con rabeprazolo e la comparsa di colite microscopica, la pertinenza di diarrea severa soprattutto negli anziani che presentano un maggiore rischio di disidratazione, il fatto che la colite microscopica figuri come reazione avversa nella classe di medicinali e, infine, il meccanismo d'azione descritto nella letteratura scientifica, il PRAC ha ritenuto accertato il rapporto causale e ha raccomandato l'aggiornamento delle informazioni sul medicinale, con l'inserimento della colite microscopica come reazione avversa.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su rabeprazolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) rabeprazolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda agli Stati membri interessati e al richiedente/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tenere in debita considerazione questo parere del CMDh relativamente a altri medicinali contenenti rabeprazolo, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del(i) medicinale(i) autorizzato(i) a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

La(e) reazione(i) avversa(e) seguente(i) deve(ono) essere aggiunta(e) nell'ambito della classificazione per sistemi e organi "patologie gastrointestinali" con frequenza non nota:

colite microscopica

Foglio illustrativo

Paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati"

infiammazione dell'intestino (che provoca diarrea)

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di giugno 2017
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	5 agosto 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	4 ottobre 2017