

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**PANTPOPRAZOLO VI.REL PHARMA**

(Pantoprazolo)

**Vi.Rel Pharma**

**Numero di AIC: 043900**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Pantoprazolo Vi.Rel Pharma. Esso spiega come Pantoprazolo Vi.Rel Pharma è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Pantoprazolo Vi.Rel Pharma.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Pantoprazolo Vi.Rel Pharma i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Pantoprazolo Vi.Rel Pharma E A COSA SERVE?**

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma è un medicinale contenente il principio attivo pantoprazolo ed è disponibile in compresse gastroresistenti contenenti diversi dosaggi del principio attivo: 20 mg e 40 mg.

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Pantecta, già autorizzato in Italia con procedura di mutuo riconoscimento con la Germania come stato di riferimento (<http://www.bfarm.de/EN/Home/home_node.html>). Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Pantecta.

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma 20 mg è usato per:

*Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre:*

* Il trattamento dei sintomi (es. pirosi, rigurgito acido, dolore nella deglutizione) associati alla malattia da reflusso gastroesofageo causata da reflusso di acido dallo stomaco.
* Il trattamento a lungo termine dell’esofagite da reflusso (infiammazione dell’esofago accompagnata da rigurgito di acido dallo stomaco) e prevenzione del suo ripresentarsi.

*Adulti:*

* La prevenzione delle ulcere duodenali e dello stomaco causate da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, per esempio, ibuprofene) in pazienti a rischio che necessitano di un trattamento continuativo con FANS.

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma 40 mg è usato per il trattamento di:

*Adulti ed adolescenti di 12 anni ed oltre:*

* Esofagite da reflusso, un’infiammazione dell’esofago (il tubo che unisce la gola con lo stomaco) accompagnata da rigurgito di acido gastrico.

*Adulti:*

* Un’infezione con un batterio denominato Helicobacter pylori nei pazienti con ulcera duodenale e ulcera gastrica in combinazione con due antibiotici (terapia di eradicazione). Lo scopo è di liberarsi dei batteri in modo da ridurre la possibilità che queste ulcere ritornino.
* Ulcere dello stomaco e del duodeno.
* Sindrome di Zollinger-Ellison ed altre condizioni in cui viene prodotto troppo acido nello stomaco.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Pantoprazolo Vi.Rel Pharma?**

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Per il trattamento dei sintomi associati a disturbi del reflusso gastroesofageo (es. pirosi, rigurgito acido, dolore nella deglutizione), la dose raccomandata di Pantoprazolo Vi.rel Pharma 20 mg negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni è una compressa al giorno.

Per il trattamento a lungo termine e per la prevenzione del ripresentarsi dell’esofagite da reflusso, la dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni è una compressa da 20 mg al giorno. In casi particolari, la dose può essere raddoppiata.

Per la prevenzione delle ulcere duodenali e gastriche in pazienti che necessitano di un trattamento continuativo con FANS, la dose raccomandata negli adulti è di una compressa da 20 mg al giorno.

Per il trattamento dell’esofagite da reflusso, la dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni è di una compressa da 40 mg al giorno. In casi particolari, la dose può essere raddoppiata.

I pazienti adulti trattati per l’eradicazione di H. Pylori e che ricevono anche un trattamento antibiotico, devono prendere 2 compresse da 40 mg al giorno: la prima compressa di pantoprazolo un’ora prima della colazione e la seconda compressa un’ora prima del pasto serale.

Per il trattamento delle ulcere gastriche e duodenali, la dose raccomandata negli adulti è di una compressa da 40 mg al giorno. In casi particolari, la dose può essere raddoppiata.

Per il trattamento a lungo termine della sindrome di Zollinger-Ellison e delle altre condizioni in cui viene prodotto troppo acido nello stomaco, la dose raccomandata negli adulti è solitamente di due compresse al giorno. In casi particolari, la dose può essere raddoppiata.

Nei pazienti con gravi problemi al fegato le dosi potranno essere ridotte.

L’uso di Pantoprazolo Vi.Rel Pharma non è raccomandato per l’uso nei bambini al di sotto dei 12 anni a causa dei dati limitati sulla sicurezza ed efficacia in questa fascia di età.

Le compresse vanno assunte intere (senza frantumarle o masticarle) con un po’ di acqua o altro liquido un’ora prima di un pasto

**3) COME FUNZIONA Pantoprazolo Vi.Rel Pharma?**

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma, il cui codice ATC è A02BC02, contiene il principio attivo pantoprazolo che appartiene alla classe dei composti antisecretori, cioè che sopprimono la secrezione acida dello stomaco per inibizione specifica di un enzima che attiva la pompa acida o protonica.

**4) COME È STATO STUDIATO Pantoprazolo Vi.Rel Pharma?**

Poiché Pantoprazolo Vi.Rel Pharma è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale Eupantol (medicinale autorizzato in Francia corrispondente in Italia al medicinale di riferimento Pantecta). Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Pantoprazolo Vi.Rel Pharma?**

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Pantoprazolo Vi.Rel Pharma E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10-12 febbraio 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Pantecta, i benefici di Pantoprazolo Vi.Rel Pharma sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A con note 01 e 48; la nota stabilisce per quali pazienti il medicinale è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Pantoprazolo Vi.Rel Pharma?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Pantoprazolo Vi.Rel Pharma.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Vi.Rel Pharma**

Il 26 luglio 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Pantoprazolo Vi.Rel Pharma.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Pantoprazolo Vi.Rel Pharma si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 24.02.2016.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Vi.Rel Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Pantoprazolo Vi.Rel Pharma il 26 luglio 2016.

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma è un medicinale generico contenente il principio attivo pantoprazolo presente nel medicinale di riferimento Pantecta, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma, il cui codice ATC è A02BC02, contiene il principio attivo pantoprazolo, appartenente alla classe dei composti antisecretori benzimidazoli sostituiti: il principio attivo riduce la secrezione acida gastrica mediante un meccanismo di azione altamente specifico. Pantoprazolo è un inibitore specifico di pompa protonica a livello delle cellule parietali gastriche dove inibisce l’enzima H+, K+-ATPasi, cioè lo stadio finale della produzione dell’acido cloridrico nello stomaco. Quest’azione sull'ultima tappa del processo di formazione dell'acido gastrico è dose-dipendente e provoca un'inibizione altamente efficace della secrezione acida, sia di quella basale, sia di quella stimolata, indipendentemente dallo stimolo utilizzato.

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma 20 mg si usa:

*negli adulti e adolescenti di 12 anni ed oltre per:*

* Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica.
* Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso.

*negli adulti per:*

* Prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio che necessitano di un trattamento continuativo con FANS.

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma 40 mg si usa:

*negli adulti e adolescenti di 12 anni ed oltre per:*

- Esofagite da reflusso.

*negli adulti per:*

- Eradicazione di Helicobacter pylori (H. pylori) in combinazione con un’appropriata terapia

antibiotica in pazienti con ulcere associate a H. pylori.

- Ulcera gastrica e duodenale.

- Sindrome di Zollinger-Ellison ed altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida.

Poiché Pantoprazolo Vi.Rel Pharma contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Pantecta è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da tre studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Pantoprazolo Vi.Rel Pharma e quelli del medicinale Eupantol (medicinale autorizzato in Francia corrispondente in Italia al medicinale di riferimento Pantecta) nei dosaggi da 40 mg a digiuno e a stomaco pieno e da 20 mg a digiuno.

Gli studi di bioequivalenza sono stati condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

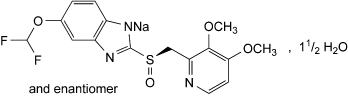
Il titolare di AIC ha presentato una Valutazione del Rischio ambientale per il medicinale generico Pantoprazolo Vi. Rel Pharma; sebbene la concentrazione di pantoprazolo che si prevede sia rilasciata nell’ambiente (PEC) sia superiore ai limiti della linea guida EMA di riferimento, non è stato considerato necessario alcun ulteriore test sul rischio ambientale sulla base del metabolismo e dell’escrezione del pantoprazolo e sulla base dei dati di tossicità. Pantoprazolo Vi.rel Pharma contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO PANTOPRAZOLO SODIO SESQUIDRATO**

Nome chimico: Sodium 5-(difluoromethoxy)-2-[(*RS*)-[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]benzimidazol-1-ide sesquihydrate

Struttura:



Formula molecolare:C16H14F2N3NaO4S,1½H2O

Peso molecolare: 432.4 g/mol

# CAS: [164579-32-2]

# Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: molto solubile in acqua e in etanolo 96%, praticamente insolubile in esano.

Il principio attivo pantoprazolo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato ai produttori il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di qualità sono coperti dal certificato di conformità; a seconda del produttore,il principio attivo può essere confezionato a 2-8°C in una doppia busta di polietilene posizionata in un contenitore di metallo con un re-test è fissato in 4 anni, oppure in una doppia busta di polietilene posizionata in un contenitore in fibra con un retest period di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma è disponibile in compresse gastroresistenti contenenti 20 mg e 40 mg di pantoprazolo.

Le compresse da 20 mg sono di colore da giallo a ocra e presentano una forma ovale

Gli eccipienti sono i seguenti:

*Nucleo della compressa*: Cellulosa microcristallina (E460i), Lattosio monoidrato, Croscarmellosa sodica, Silice colloidale anidra, Magnesio stearato.

*Rivestimento della compressa*: Polivinil alcool, Macrogol 3350, Titanio diossido (E171), Talco (E553b), Ferro ossido giallo (E172), Giallo di chinolina lacca di alluminio (E104), Copolimero acido metacrilico-etilacrilato 1:1, Sodio lauril solfato, Polisorbato 80, Trietilcitrato (E1505).

Le compresse da 40 mg sono di colore da giallo pallido a ocra ed presentano una forma ovale

*Nucleo della compressa*: Cellulosa microcristallina (E460i), Lattosio monoidrato, Croscarmellosa sodica, Silice colloidale anidra, Magnesio stearato.

*Rivestimento della compressa*: Polivinil alcool, Macrogol 3350, Titanio diossido (E171), Talco (E553b), Ferro ossido giallo (E172), Copolimero acido metacrilico-etilacrilato 1:1, Sodio lauril solfato, Polisorbato 80, Trietilcitrato (E1505).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dei coloranti ferro ossido giallo e giallo di chinolina lacca di alluminio, per i quali il produttore ha definito adeguatamente le specifiche di qualità.

Il solo eccipiente di originale animale è il lattosio monoidrato; tuttavia esso è ricavato da animali sani nelle stesse condizioni adottate per l’ottenimento del latte destinato al consumo da parte dell’uomo ed in accordo alla relativa Direttiva europea.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale Eupantol (medicinale autorizzato in Francia corrispondente in Italia al medicinale di riferimento Pantecta).

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per tutti i dosaggi del prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma è confezionato in blister di Alluminio/Alluminio. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, per le compresse di Pantoprazolo Vi.Rel Pharma da 20 mg è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni conservando a temperatura non superiore a 30°C, mentre per le compresse di Pantoprazolo Vi.Rel Pharma 40 mg è stato autorizzato un periodo di validità di 4 anni conservando a temperatura non superiore a 30°C.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Pantoprazolo Vi.Rel Pharma è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Pantoprazolo Vi.Rel Pharma dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Pantoprazolo Vi.Rel pharma contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Pantecta è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Pantoprazolo Vi.rel pharma 20 mg si usa:

*negli adulti e adolescenti di 12 anni ed oltre per:*

* Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica.
* Trattamento a lungo termine e prevenzione delle recidive delle esofagiti da reflusso.

*negli adulti per:*

* Prevenzione delle ulcere gastroduodenali indotte da farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi in pazienti a rischio che necessitano di un trattamento continuativo con FANS.

Pantoprazolo Vi.Rel Pharma 40 mg si usa:

*negli adulti e adolescenti di 12 anni ed oltre per:*

- Esofagite da reflusso.

*negli adulti per:*

- Eradicazione di Helicobacter pylori (H. pylori) in combinazione con un’appropriata terapia

antibiotica in pazienti con ulcere associate a H. pylori.

- Ulcera gastrica e duodenale.

- Sindrome di Zollinger-Ellison ed altri stati patologici caratterizzati da ipersecrezione acida.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di pantoprazolo è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di pantoprazolo è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Pantoprazolo Vi.Rel Pharma contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Pantecta autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studi di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da tre studi di bioequivalenza, comparativi, controllati, randomizzati, a dose singola, 2-periodi, 2-sequenze, crossover. Tali studi hanno confrontato i profili farmacocinetici di Pantoprazolo Vi.Rel Pharma e quelli del medicinale Eupantol (medicinale autorizzato in Francia corrispondente in Italia al medicinale di riferimento Pantecta), in condizioni di digiuno e a stomaco pieno per le compresse da 40 mg e a digiuno per le compresse da 20 mg.

Gli studi erano caratterizzati da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

1. STUDIO IN CONDIZIONI DI DIGIUNO – COMPRESSE DA 20 MG

Lo studio è stato condotto in 34 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 12 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di pantoprazolo sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS/MS opportunamente convalidato.

Per pantoprazolo sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata.

La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%) per la trasformata logaritmica di AUC0-t,, e nel range allargato 0.70-1.43 (70%-143%) per la trasformata logaritmica di Cmax .

Risultati

38 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 34 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Sono stati riscontrati 9 eventi avversi direttamente correlati con la somministrazione della formulazione Test e 5 eventi avversi direttamente correlati con la somministrazione della formulazione Reference. Gli eventi avversi erano tutti di entità lieve e media. Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

Non sono state riscontrate alterazioni significative dal punto di vista clinico tra i segni vitali prima, durante e dopo lo studio.

*Parametri farmacocinetici*

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **PANTOPRAZOLO** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio %** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 96.04 | 91.91-100.36 |
| **AUC0-∞** | 96.18 | 92.15-100.39 |
| **Cmax** | 88.45 | 83.74-93.43 |

1. STUDIO IN CONDIZIONI DI DIGIUNO – COMPRESSE DA 40 MG

Lo studio è stato condotto in 30 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 24 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di pantoprazolo sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS/MS opportunamente convalidato.

Per pantoprazolo sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica AUC0-t,, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%) e se per la trasformata logaritmica di Cmax cadono nel range di accettabilità di 0.75-1.33 (75%-133%).

Risultati

36 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 30 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica (29 per l’analisi dell’AUC).

*Sicurezza*

Sono stati riscontrati 12 eventi avversi direttamente correlati con la somministrazione della formulazione Test e 9 eventi avversi direttamente correlati con la somministrazione della formulazione Reference. Gli eventi avversi erano tutti di entità lieve e media. Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

Non sono state riscontrate alterazioni significative dal punto di vista clinico tra i segni vitali e gli esami fisici testati prima, durante e dopo lo studio.

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **PANTOPRAZOLO** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 104.75 | 99.82-109.93 |
| **AUC0-∞\*** | 104.29 | 99.43-109.38 |
| **Cmax** | 92.95 | 86.06-100.39 |

1. STUDIO IN CONDIZIONI DI STOMACO PIENO – COMPRESSE DA 40 MG

Lo studio è stato condotto in 30 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a stomaco pieno. Pasti standard ad alto contenuto di grassi e ad alto contenuto calorico sono stati serviti al mattino prima della somministrazione e consumati nel corso di 30 minuti. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 28 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di pantoprazolo sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS/MS opportunamente convalidato.

Per pantoprazolo sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t,, AUC0-∞, tmax, t½ e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica AUC0-t,, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%) e se per la trasformata logaritmica di Cmax cadono nel range di accettabilità di 0.75-1.33 (75%-133%).

Risultati

36 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 30 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica (28 per l’analisi dell’AUC).

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, sono stati riscontrati 12 AEs direttamente correlati con la somministrazione della formulazione Test e 18 AEs direttamente correlati con la somministrazione della formulazione Reference Gli eventi avversi erano tutti di entità lieve e media.i.Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

Non sono state riscontrate alterazioni significative dal punto di vista clinico tra i segni vitali e gli esami fisici testati prima, durante e dopo lo studio.

*Parametri farmacocinetici*

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **PANTOPRAZOLO** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 98.02 | 92.40-103.98 |
| **AUC0-∞** | 99.86 | 94.43-105.61 |
| **Cmax** | 92.65 | 82.61-103.92 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*

I risultati dei tre studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Pantoprazolo Vi.Rel Pharma è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Pantoprazolo Vi.Rel Pharma.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Agranulocitosi/Pancitopenia  Gravi Reazioni avverse cutanee e shock anafilattico  Fratture ossee  Infezioni gastrointestinali  Ipomagnesemia acuta (monoterapia)  rischio di lupus eritematoso cutaneo subacuto (SCLE) |
| Rischi importanti potenziali | Rabdomiolisi  Polmonite  Infezioni da Clostridium Difficile  Interazioni con aspirina (acido acetilsalicilico, ASA)  Interazione con metotressato |
| Informazioni mancanti | Uso durante la gravidanza e l’allattamento  Uso nei bambini di età inferiore a 12 anni |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Pantoprazolo Vi.Rel Pharma sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Pantoprazolo Vi.rel Pharma è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Pantoprazolo Vi.Rel Pharma è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Pantoprazolo Vi.Rel Pharma e il medicinale di riferimento Eupantol sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).