

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ
O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU PROTIUM A SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Přípravek Protium (pantoprazolum) je inhibitor protonové pumpy a používá se k léčbě refluxní choroby jícnu (RCHJ), což je onemocnění, při kterém kyselina tekoucí zpět ze žaludku způsobuje pálení žáhy a poškozuje jícen (ezofagus). Používá se také k léčbě onemocnění, při kterých žaludek produkuje příliš mnoho kyseliny, jako například Zollingerova-Ellisonova syndromu. Přípravek působí tak, že snižuje množství kyseliny produkované v žaludku. Látka pantoprazolum není registrována na Islandu a Maltě. Ve všech ostatních státech EU a v Norsku jsou registrovány enterosolventní tablety s obsahem léčivé látky pantoprazolum 20 mg a 40 mg. V Bulharsku, Estonsku, Lotyšsku a v Litvě neexistuje registrace pro pantoprazolum i.v., prášek pro přípravu injekčního roztoku. Přípravek Protium byl zařazen do seznamu přípravků, u kterých má být sjednocen souhrn údajů o přípravku, který vypracovala Koordinační skupina pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup (humánní léčivé přípravky) na základě čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES v platném znění. Během tohoto postupu byl po dohodě s agenturou EMEA sjednocen také modul 3.

Oddíl 4.1: Terapeutické indikace

Indikace navržené pro pantoprazolum 20 mg enterosolventní tablety:

Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci. V případě léčby mírné refluxní choroby jícnu a s ní souvisejících příznaků několik studií provedených u dospělých pacientů s mírnou RCHJ prokázalo, že pantoprazolum zmírňuje hlavní příznaky RCHJ (pálení žáhy, kyselá regurgitace, bolest při polykání) účinněji než placebo a ranitidin a je účinnější při hojení lézí. Bylo také prokázáno, že je srovnatelný s omeprazolem a lansoprazolem, co se týká míry úlevy od příznaků i hojení lézí u pacientů s mírnou RCHJ. Tento fakt byl podepřen rovněž několika postupy doporučujícími použití inhibitorů protonové pumpy (PPI) při RCHJ bez ohledu na její závažnost. V případě dlouhodobé léčby a prevence relapsu refluxní ezofagitidy držitel rozhodnutí o registraci shrnul 7 studií dlouhotrvající léčby (délka trvání 6-12 měsíců), které prokázaly, že pantoprazolum je účinnější než placebo a ranitidin, co se týká výskytu relapsů i udržení zhojené sliznice jícnu. Bylo prokázáno, že výskyt relapsů erozivní ezofagitidy se při léčbě PPI výrazně sníží a také příznaky refluxu jsou lépe zvládnuty při léčbě udržovací dávkou PPI než při užívání placeba. V případě onemocnění bez erozí se léčba PPI také ukázala být vhodnou strategií pro zvládnutí příznaků, ale úloha každodenní udržovací léčby je méně jasná než užívání léku pouze při obtížích.

V případě prevence gastroduodenálních vředů způsobených neselektivními steroidními protizánětlivými léky (NSAID) byl poskytnut souhrn tří klinických studií prokazujících, že pantoprazolum je účinnější než placebo či misoprostol při účinnosti srovnatelné s omeprazolem. Souvislost mezi užíváním NSAID a přítomností komplikací v oblasti horního gastrointestinálního traktu se považuje za prokázanou a skutečnost, že kyselina zhoršuje poškození vyvolané NSAID, je logickým důvodem pro minimalizaci tohoto poškození snížením kyselosti.

Na základě údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci a existujících klinických důkazů přijal výbor CHMP tři výše uvedené terapeutické indikace pro enterosolventní tablety 20 mg.

Indikace navržené pro pantoprazolum 40 mg enterosolventní tablety:

Výbor CHMP vzal na vědomí předložené výsledky randomizovaných klinických studií, které prokazují, že pantoprazolum je terapeuticky účinnější než placebo a ranitidin u pacientů se středně závažnou a závažnou refluxní ezofagitidou, a co se týká míry zhojení po 4/8 týdnech a/nebo úlevy od příznaků po 2/4 týdnech je srovnatelný s omeprazolem, esomeprazolem a lansoprazolem. Četné údaje podporují postup léčit pacienty s jícnovými příznaky RCHJ léky snižujícími sekreci kyseliny a existuje dostatek důkazů, že jako léková skupina jsou inhibitory protonové pumpy u těchto pacientů účinnější než antagonisté histaminových receptorů H2.

V souvislosti s kombinací se dvěma vhodnými antibiotiky k eradikaci *H. pylori* u pacientů s peptickými vředy, což má za cíl omezit návrat dvanáctníkových a žaludečních vředů způsobených tímto mikroorganismem, existuje velké množství poznatků o eradikaci *H. pylori* a o úloze inhibitorů protonové pumpy. Vředy, které mají souvislost s infekcí mikroorganismem *H. pylori*, lze v současnosti vyléčit a lze zabránit jejich znovuobjevení. U pacientů s infekcí *H. pylori*, kteří nikdy neužívali NSAID, je pro prevenci žaludečních vředů a krvácení z horní části gastrointestinálního traktu za šest měsíců od počátku užívání pantoprazolom účinnější než placebo. Rezistence k antibiotikům je hlavní příčinou selhání léčby, a protože výskyt rezistence u *H. pylori* vykazuje regionální rozdíly, může být procento eradikace zvýšeno pomocí výběru alternativních antibiotik na základě místního výskytu rezistence. Co se týká dvanáctníkových (duodenálních) vředů, byly poskytnuty údaje z několika randomizovaných studií srovnávajících pantoprazolom s ranitidinem. Bylo prokázáno, že pantoprazolom je účinnější než ranitidin a po dvou i čtyřech týdnech léčby má srovnatelné procento vyléčení jako omeprazol. Randomizované studie ke stanovení dávky vykázaly statisticky významné rozdíly mezi dávkami 20 mg a 40 mg, což znamená, že doporučeným účinným a bezpečným dávkováním je pantoprazolom v denní dávce 40 mg. Pro léčbu žaludečních vředů byly poskytnuty údaje ze dvou klinických studií a jedné meta-analýzy. Ze studií vyplynulo, že pantoprazolom je účinnější než ranitidin a je v procentu zhojení vředů srovnatelný s omeprazolem, zatímco meta-analýza naznačuje, že lékem první volby pro pacienty, jimž byl diagnostikován žaludeční vřed, by měly být raději inhibitory protonové pumpy než antagonisté histaminových receptorů H₂.

V případě léčby Zollingerova-Ellisonova syndromu (ZES) a dalších patologických stavů spojených s hypersekrecí byly nakonec poskytnuty údaje ze dvou studií, které srovnávaly účinnost látky pantoprazolom při omezování kyselé sekrece u 11 pacientů se ZES, kteří předtím užívali omeprazol a lansoprazol. V rámci schopnosti tlumit kyselou sekreci byla u pantoprazolu prokázána srovnatelná účinnost s jinými inhibitory protonové pumpy. Mnoho studií prokázalo, že inhibitory PPI jsou u pacientů s onemocněními, které jsou spojeny s hypersekrecí jak účinné, tak i dobře snášené, a jsou tudíž v současnosti antisekretorickými léčivy první volby pro kontrolu kyselého žaludečního hypersekrece. Na základě údajů, které předložil držitel rozhodnutí o registraci, a na základě existujících klinických důkazů, jsou tedy navržené indikace považovány za vhodné, výbor CHMP však navrhl nové znění pro středně závažnou a závažnou refluxní ezofagitidu vzhledem k současné klasifikaci refluxní choroby jícnu. Navíc došlo ke zjednodušení indikace pro eradikaci *H. pylori*.

Výbor CHMP přijal čtyři harmonizované terapeutické indikace pro enterosolventní tablety 40 mg.

Indikace navržené pro pantoprazolom 40 mg i.v.:

V případě dvanáctníkových vředů, žaludečních vředů, středně závažné a závažné refluxní ezofagitidy prokázaly otevřené studie, že pantoprazolom 40 mg/d p.o. je v hojení refluxní ezofagitidy srovnatelně účinný i bezpečný jako pantoprazolom 40 mg/d i.v. a že p.o. i i.v. lékové formy látky pantoprazolom 40 mg jsou ekvivalentní, co se týká schopnosti tlumit produkci žaludeční kyseliny. Léčba pantoprazolem byla v těchto studiích dobře tolerována a měla příznivý poměr přínosů a rizik. U Zollingerova-Ellisonova syndromu a dalších patologických stavů spojených s hypersekrecí prokázaly dvě studie, že užívání pantoprazolu 80 mg i.v. dvakrát denně po dobu až 6 dní bylo ke kontrole kyselého žaludečního sekrece účinné i bezpečné. Další studie u pacientů se ZES, kteří užívali perorální léčbu inhibitory PPI, prokázala, že přechod na pantoprazolom i.v. v dávkách od 80 mg do 120 mg každých 8 až 12 hodin bylo schopné kontrolovat produkci žaludeční kyseliny. Výbor CHMP dospěl k názoru, že prokázaná klinická účinnost pantoprazola 40 mg p.o. a dokumentovaná srovnatelnost pantoprazola 40 mg p.o. a pantoprazola 40 mg i.v. dostatečně odůvodňují jeho použití při léčbě středně závažné a závažné reflexní ezofagitidy, dvanáctníkových vředů, žaludečních vředů a ZES a dalších patologických stavů spojených s hypersekrecí.

Výbor CHMP poznamenal, že všechny tyto indikace byly již dříve plně zdůvodněné a přijal tři harmonizované terapeutické indikace pro intravenózní lékovou formu 40 mg.

Oddíl 4.2 – Dávkování a způsob podání

Pantoprazolum 20 mg enterosolventní tablety

Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a přijal pro tento oddíl sjednocený text. Bylo poznamenáno, že užívání současně s jídlem nemá žádný vliv na AUC a maximální koncentraci v séru, ale že vzroste variabilita doby vstřebávání. Byly sjednoceny pokyny, že tablety se nemají žvýkat ani drtit, ale mají se polknout vcelku a zapít malým množstvím vody 1 hodinu před jídlem.

Byla projednána bezpečnost dlouhodobé léčby a údaje shromážděné od doby, kdy byla udělena původní registrace přípravku, mluví pro bezpečnost dlouhodobé léčby.

Léčba po dobu 2 až 4 týdnů obvykle vede k úlevě od příznaků, a pokud tato doba není dostatečná, je u pacientů od 12 let úleva od příznaků obvykle dosažena za další 4 týdny. Po dosažení úlevy od příznaků je eventuálně možné zvládat případný návrat příznaků pomocí užívání 20 mg jedenkrát denně dle potřeby (režim „on demand“).

Má se za to, že pacienti, kteří užívají lék dlouhodobě, by měli být pravidelně sledováni, zvláště pokud délka léčby přesáhne 1 rok. Co se týká použití u dospívajících a bezpečnosti a účinnosti u dětí, použití přípravku Protium se u dětí mladších 12 let nedoporučuje kvůli omezeným údajům o bezpečnosti a účinnosti v této věkové skupině.

Co se týká léčby dle potřeby („on demand“), údaje ukazují, že pantoprazolum užívané v denní dávce 20 mg po dobu 4 týdnů je účinné a bezpečné při léčbě mírné RCHJ a s ní souvisejících symptomů a že prodloužení délky léčby na 8 týdnů má za následek nárůst kumulativního procenta uzdravených pacientů. Výbor CHMP se shodl na tom, že léčba dle potřeby („on demand“) je vhodnou možností léčby refluxní choroby jícnu.

Co se týká zvláštních skupin pacientů, výbor CHMP konstatoval, že pro pacienty s poškozením jater jsou k dispozici informace, které souvisejí se sledováním jaterních enzymů a přerušением léčby u závažného poškození jater, a dospěl k závěru, že by pro pantoprazolum neměla být překračována denní dávka 20 mg. U pacientů s poruchou funkce ledvin ani u starších pacientů není považováno za nutné upravovat dávky, jelikož primární cestou vylučování pantoprazolu jsou játra, a tudíž je vylučování pantoprazolu jen minimálně ovlivněno dysfunkcí ledvin, a mírný nárůst AUC a C_{max} u starších pacientů ve srovnání s mladšími dobrovolníky není považováno za klinicky relevantní.

Pantoprazolum 40 mg enterosolventní tablety

Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a přijal pro tento oddíl sjednocený text. Doporučení ohledně užívání těchto tablet bylo uvedeno u lékové formy s obsahem látky 20 mg. Dávkování, schéma a délka trvání léčby jsou v souladu s běžnou klinickou praxí. Odborníci se neshodují v tom, zda dávkování inhibitorů PPI dvakrát denně zlepší úlevu od příznaků u pacientů s jícnovými příznaky RCHJ, u kterých léčba s dávkováním jedenkrát denně nevedla k dostatečnému zlepšení. Poskytnuté meta-analýzy a kontrolované klinické studie podporují účinnost navržených kombinací k eradikaci *H. pylori*, ale mezi členskými státy existují výrazné rozdíly. K eradikaci *H. pylori* se v Evropě nejčastěji užívají klarithromycin, metronidazole, tinidazol a amoxicillin, výskyt rezistence *H. pylori* k antibiotikům však vykazuje značnou regionální variabilitu a procento eradikace lze zlepšit použitím alternativních antibiotik na základně místní rezistence. Podobně se diskutuje také o neúčinnější délce trvání léčby, jelikož evropské doporučené postupy jsou v rozporu se současnými studiemi, které mohou odrážet různý výskyt rezistence u pacientů, na kterých byly studie prováděny. Terapie třemi léky po dobu sedmi dní je v současnosti stále platná, účinná a ekonomicky výhodná délka trvání léčby. Výbor CHMP dospěl k názoru, že optimální délka léčby je jeden týden a že další sedmidenní kúra je možné v jednotlivých případech doporučit. Text odkazující na „oficiální místní doporučené postupy“ je schválen, neboť umožňuje zahrnout do terapie alternativní antibiotika, aniž by bylo nutné pro každý stát uvádět všechny alternativy.

Na základě dostupných údajů z klinických studií byla jako zdůvodněná přijata sjednocená dávkovací doporučení pro monoterapii, pokud kombinovaná terapie není možná, a také dávkování pro

Zollingerův-Ellisonův syndrom a další patologické stavy spojené s hypersekrecí. V souladu s hodnocením enterosolventních tablet 20 mg se užívání přípravku Protium nedoporučuje u dětí mladších 12 let. Výbor CHMP také uvedl, že denní dávka 20 mg pantoprazola by neměla být překračována u pacientů se závažným poškozením jater. U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávky, protože primární cestou vylučování pantoprazola jsou játra, a vylučování je tedy dysfunkcí ledvin ovlivněno jen minimálně.

Přípravek Protium by se u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo středně závažným až závažným poškozením jater neměl užívat v kombinované léčbě k eradikaci *H. pylori*, jelikož v současnosti pro tyto pacienty nejsou k dispozici údaje o účinnosti a bezpečnosti v kombinované léčbě. Co se týká starších pacientů a pacientů s mírným poškozením jater, není potřeba upravovat dávkování.

Pantoprazolum 40 mg i.v.

Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a přijal pro tento oddíl sjednocený text. Dávkování a jeho režim pro tyto indikace jsou vhodné, což vychází z dostupných údajů o pantoprazolu 40 mg p.o. a z farmakodynamické a terapeutické ekvivalence pantoprazola 40 mg i.v. Zkušenosti s léčbou u dětí jsou omezené a přípravek Protium i.v. 40 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku se proto nedoporučuje podávat pacientům mladším 18 let, dokud nebudou k dispozici další údaje. Do oddílu 4.2 byla vložena doporučení týkající se dávek u zvláštních skupin pacientů. U pacientů s poškozením jater se doporučuje maximální dávka 20 mg denně. Navržené dávkování 40 mg každý druhý den nelze podpořit kvůli nedostatku údajů.

Oddíl 4.3 – Kontraindikace

Pro pantoprazolum 20 mg vzal výbor CHMP na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a přijal sjednocené znění textu. Především interakce mezi atazanavirem a dalšími inhibitory PPI byla přesunuta do oddílů 4.4 a 4.5. Literatura uvádí, že tato interakce existuje a souvisí se změnami pH v žaludku, které mohou vést ke snížení biologické dostupnosti atazanaviru a dalších léčivých přípravků k léčbě HIV, jejichž vstřebávání závisí na pH. Protože však lze tuto překážku odstranit, kontraindikace je v tomto případě neodpovídající. Současné podávání atazanaviru a inhibitorů protonové pumpy se nedoporučuje a je-li kombinace atazanaviru a inhibitoru protonové pumpy považována za nevyhnutelnou, doporučuje se podrobné klinické sledování a vyhnout se vysokým dávkám inhibitorů protonové pumpy. Oddíl 4.5 uvádí, že současné podávání atazanaviru a dalších léčivých přípravků k léčbě HIV, jejichž vstřebávání závisí na pH, s inhibitory protonové pumpy může mít za následek významné snížení biologické dostupnosti těchto léčivých přípravků k léčbě HIV a může ovlivnit jejich účinnost. Výbor CHMP neshledal důvod kontraindikovat pantoprazol 20 mg u pacientů s poškozením jater.

Pro pantoprazolum 40 mg vzal výbor CHMP na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a přijal sjednocené znění textu. Dávky pantoprazola možná bude nutné snížit u pacientů se závažným poškozením jater a během léčby pantoprazolem by měly být pravidelně sledovány jaterní enzymy. Protože účinnost nízké dávky (20 mg) pantoprazola v trojkombinační léčbě k eradikaci *H. pylori* nebyla studována, je použití přípravku Protium považováno a kontraindikováno a dávku potřebnou k eradikaci této infekce (40 mg dvakrát denně) nelze těmto pacientům podávat. Za účelem omezení rizika u této skupiny pacientů bylo toto sdělení přesunuto do oddílu 4.2. Co se týká hypersenzitivity a současného užívání s atazanavirem, uplatňují se komentáře uvedené pro tablety s dávkou 20 mg.

Pro pantoprazolum 40 mg i.v. lékovou formu vzal výbor CHMP na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a přijal sjednocené znění textu, zejména s ohledem na hypersenzitivitu na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Co se týká hypersenzitivity a současného užívání s atazanavirem, uplatňují se komentáře uvedené pro tablety s dávkou 20 mg.

Oddíl 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výbor CHMP vzal pro tento oddíl na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci. Prohlášení o možném zvýšení výskytu gastrointestinálních infekcí je podloženo studií případů a kontrol, která

srovnávala 6 414 pacientů s epizodou gastroenteritidy s 50 000 zdravotními kontrolami a která prokázala, že užívání inhibitorů protonové pumpy je spojeno se zvýšeným rizikem bakteriální gastroenteritidy bez ohledu na délku trvání léčby. Zdvojnásobení dávky inhibitoru protonové pumpy dále zvýšilo riziko gastroenteritidy, přičemž nejčastějšími původci byly mikroorganismy *Campylobacter* a *Salmonella*. Výbor CHMP také poznamenal, že veškerá publikovaná literatura o současném užívání inhibitorů PPI a klopidoogrelu naznačuje, že klopidoogrel může být u pacientů, kteří užívají inhibitory PPI, méně účinný, a požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby se k této možné interakci vyjádřil. Držitel rozhodnutí o registraci projednal současné užívání inhibitorů protonové pumpy a klopidoogrelu a vzal na vědomí vývoj směřující k možné klinické interakci mezi inhibitory PPI a klopidoogrelem. Epidemiologické studie byly nicméně považovány za protichůdné a heterogenní a klinické studie FD/FK nebyly výslovně pro pantoprazolum schopny prokázat žádný jeho vliv na protisrážlivý účinek klopidoogrelu, což bylo uklidňující. Výbor CHMP požádal kardiologickou podskupinu skupiny EWP (EWP-CVS), aby se k této otázce vyjádřila. Podskupina EWP-CVS dospěla k závěru, že neexistuje žádný důkaz podporující interakci mezi pantoprazolem a klopidoogrelem. Výbor CHMP proto rozhodl, že prohlášení týkající se této interakce je neopodstatněné. Výbor CHMP nakonec pro oddíl 4.4 přijal sjednocené znění textu.

Specificky pro tablety 20 mg bylo přidáno prohlášení doporučující, aby pacienti užívající lék dlouhodobě byli pravidelně sledováni, zejména v případě, že délka léčby přesahuje 1 rok. Byla doplněna upozornění v souvislosti s gastroduodenálními vředy způsobenými léčivem NSAID. Specificky pro tablety 40 mg byla přidána informace týkající se pacientů se Zollingerovým-Ellisonovým syndromem a dalšími patologickými stavy spojenými s hypersekreční a bylo odstraněno prohlášení „Diagnóza refluxní ezofagitidy by měla být potvrzena endoskopicky“, protože tento postup již není běžnou klinickou praxí. Došlo k doplnění upozornění týkajících se dlouhodobé léčby a prevence gastroduodenálních vředů způsobených léčivem skupiny NSAID a bylo zachováno sdělení určené pacientům s poškozením jater.

Oddíl 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce

Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a přijal pro tento oddíl sjednocený text. Zejména byl přijat popis metabolické cesty, který vhodným způsobem odráží současné znalosti o metabolismu pantoprazola, a text o interakcích s antibiotiky. Specifická zmínka levonorgestrelu a ethinylestradiolu je plně oprávněná, jelikož nelze obecně vyvozovat pro celou skupinu perorálních kontraceptiv. Je oprávněné uvést látky, u kterých je známo zapojení enzymů CYP3A4 nebo CYP2C19 (jako například karbamazepin, diazepam, glibenklamid a nifedipin). Je rovněž oprávněné uvést látky diclofenak, naproxen a piroxikam, vedle doporučené současné preskripce podle indikace prevence vředů způsobených léčivem skupiny NSAID, a tyto léky jsou uvedeny odděleně. Samostatné uvedení kofeinu a ethanolu je oprávněné kvůli jejich širokému používání.

Oddíl 4.6 – Těhotenství a kojení

Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a přijal sjednocené znění textu, které se týká všech lékových forem přípravku Protium. Ačkoliv jedna multicentrická studie naznačuje, že užívání inhibitorů PPI během prvního trimestru těhotenství není spojeno se zvýšeným teratogenním rizikem, klinické zkušenosti s užíváním během těhotenství jsou omezené. Pantoprazol by proto měl být užíván pouze pokud přínosy převyšují možné riziko. Totéž se týká i období kojení. S výjimkou jedné kazuistiky, která naznačuje pro dítě jen nepatrnou zátěž, chybí další klinická zkušenost. Oddíl 4.6 nyní uvádí, že „*při rozhodování, zda pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit léčbu, je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Protium pro ženu*“.

Oddíl 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a přijal sjednocené znění textu, které se týká všech lékových forem přípravku Protium. Protože držitel rozhodnutí o registraci uvedl studii provedenou tak, aby poskytla informaci o účincích pantoprazola na schopnost řídit a obsluhovat stroje, oddíl 4.7 nyní uvádí, že „*se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou závratě a poruchy*

zraku (viz oddíl 4.8). Pokud se vyskytnou tyto projevy, pacienti by neměli řídit nebo obsluhovat stroje.“

Oddíl 4.8 – Nežádoucí účinky

Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a přijal sjednocené znění textu, které se týká všech lékových forem přípravku Protium. Byl upřesněn obecný text klasifikace frekvencí výskytu a nežádoucí účinky zjištěné v průběhu sledování od uvedení na trh a byla přehodnocena frekvence výskytu mnoha nežádoucích účinků. Do seznamu nežádoucích účinků byla zejména doplněna gynekomastie. Byla přezkoumána metodika a statistický přístup současně s poskytnutými údaji a výbor CHMP dospěl k názoru, že odhadované frekvence výskytu jsou přiměřené.

Oddíl 4.9 – Předávkování

Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a přijal pro tento oddíl sjednocený text. Žádná zvláštní rizika související s předávkováním se neočekávají a držitel rozhodnutí o registraci citoval množství studií, které ukázaly, že dávky 120 mg/den, p.o. a dokonce i 320 mg/den p.o. po několik let u jednotlivých pacientů a 240 mg i.v. byly dobře snášeny.

Oddíl 5 – Farmakodynamické vlastnosti

Výbor CHMP přijal sjednocené znění textu pro všechny pododdíly oddílu 5. Zejména byly harmonizovány texty o obecné farmakokinetice, biologické dostupnosti, charakteristice u pacientů/zvláštních skupin pacientů a charakteristice u pacientů/zvláštních skupin pacientů a u dětí. Pro oddíl 6.6 pro i.v. lékovou formu byl přijat text s podrobnými informacemi o rekonstituci roztoku a zvláštních opatřeních.

Harmonizace CMC

Držitel rozhodnutí o registraci předložil pro pantoprazolom enterosolventní tablety 20 a 40 mg modul 2.3 z března 2009 a pro pantoprazolom prášek pro přípravu injekčního roztoku modul z prosince 2008 a stejně tak i pro pantoprazolom enterosolventní tablety 20 a 40 mg a pro pantoprazolom prášek pro přípravu injekčního roztoku modul 3 z dubna 2009. Byla sjednocena dokumentace pro léčivou látku a výbor CHMP vzal v úvahu monografii Evropského lékopisu. Výbor CHMP dospěl k závěru, že informace o léčivé látce jsou přijatelné. Objasnění struktury, testování šarží, specifikace a zkoušky stability byly obecně považovány za přijatelné. Obdobně byla také sjednocena dokumentace pro léčivý přípravek (enterosolventní tablety). Charakterizace tablet, shodnost pomocných látek s požadavky Evropského lékopisu, specifikace rozpouštění, zkoušky barviv a příměsí a zátěžové zkoušky, certifikáty analýzy referenčních látek a vnější i vnitřní obaly se považují za celkově přijatelné. Nakonec byla sjednocena dokumentace pro léčivý přípravek (prášek pro přípravu injekčního roztoku). Za všeobecně přijatelné jsou považovány: farmaceutický vývoj přípravku, popis výrobců a jejich činnosti, vnější a vnitřní obaly, použité pomocné látky specifikace propouštění šarží, specifikace analýzy dolních mezí u doby použitelnosti léčivého přípravku, přidání souvisejících látek, zkouška maximální čistoty, referenční standardy léčivé látky a souvisejících látek a stabilita léčivého přípravku.

Pro modul 1 byly shledány přijatelnými předložená aktuální povolení výroby pro všechny výrobce léčivých přípravků v zemích EU a certifikáty správné výrobní praxe inspektorátů EU pro výrobce léčivých přípravků v zemích mimo EU, současně s prohlášením QP výrobce pro propouštění léčivých přípravků v EU. Poskytnuté informace byly tedy všeobecně přiměřené, bylo však nalezeno mnoho méně důležitých nevyřešených otázek. Výbor CHMP je toho názoru, že přijatý závazek věnovat se těmto otázkám je dostatečný. Za účelem snížení administrativní zátěže je pro dodání všech dokumentů odpovídajících na tyto otázky v jednom balíčku navržena obvyklá doba 1 roku od vydání rozhodnutí Evropské komise (viz příloha IV).

Proces harmonizace vedl k tomu, že výbor CHMP přijal sjednocenou sadu informací o přípravku pro tři lékové formy přípravku Protium zahrnuté do působnosti a výbor CHMP dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravku Protium a souvisejících názvů se považuje za příznivý.

Výbor CHMP přijal následující sadu indikací pro přípravek Protium a související názvy.

Enterosolventní tablety 20 mg

- Symptomatická refluxní choroba jícnu
- Dlouhodobá léčba a prevence relapsu refluxní ezofagitidy
- Prevence gastroduodenálních vředů způsobených neselektivními nesteroidními protizánětlivými léčivými přípravky (NSAID) u rizikových pacientů, kteří potřebují trvalou léčbu léčivými přípravky ze skupiny NSAID (viz oddíl 4.4)

Enterosolventní tablety 40 mg

- Refluxní ezofagitida
- Eradikace *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinaci s vhodnou antibiotickou léčbou u pacientů s vředy, které souvisejí s infekcí *H. pylori*
- Žaludeční a duodenální vředy
- Zollingerův-Ellisonův syndrom a další patologické stavy spojené s hypersekrecí

Intravenózní (i.v.) prášek pro přípravu injekčního roztoku 40 mg

- Refluxní ezofagitida
- Žaludeční a duodenální vředy
- Zollingerův-Ellisonův syndrom a další patologické stavy spojené s hypersekrecí

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že

– předmětem předložení záležitosti k posouzení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací,

– souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držitelem rozhodnutí o registraci byly vyhodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse ve výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Protium a souvisejících názvů (viz příloha I), a to prostřednictvím úprav příslušných odstavců v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informacích uvedených v příloze III. Podmínky udělení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze IV.