

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И
ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА PROTIUM И СВЪРЗАНИТЕ С НЕГО ИМЕНА (ВИЖ ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Protium (пантопразол) е инхибитор на протонната помпа и се прилага за лечение на гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) – състояние, при което придвижването на киселини от стомаха към хранопровода води до парене зад гръдната кост и увреждане на хранопровода. Прилага се също за лечение на състояния, при които стомахът произвежда прекалено много киселина, например синдром на Zollinger-Ellison. Пантопразол действа, като понижава количеството киселина, произвеждана от стомаха. Не е регистриран в Исландия и Малта. Пантопразол 20 mg и 40 mg стомашно-устойчиви таблетки са регистрирани във всички други страни от ЕС и Норвегия. В България, Естония, Латвия и Литва не е издадено разрешение за употреба за интравенозен пантопразол, прах за инжекционен разтвор. Protium е включен в списъка на Координационната група за процедурата по взаимно признаване и децентрализираната процедура –продукти за хуманна употреба CMD(h) за хармонизиране на кратката характеристика на продукта (КХП) в съответствие с член 30, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена. След съгласуване с ЕМЕА модул 3 също е хармонизиран по време на процедурата.

Точка 4.1: Терапевтични показания

Показания, предложени за пантопразол 20 mg стомашно-устойчиви таблетки:

СНМР взема предвид предложението на ПРУ. За лечението на леко изразена рефлуксна болест и свързаните симптоми, няколко проучвания с възрастни пациенти с лека форма на ГЕРБ показват, че пантопразол е по-ефективен от плацебо и ранитидин за облекчаване на основните симптоми на ГЕРБ (парене зад гръдната кост, връщане на стомашни киселини, болка при гълтане) и при лечението на лезиите и е сравним с омепразол и лансопразол по отношение на степента на облекчаване на симптомите и лечението при пациенти с лека форма на ГЕРБ. Това се подкрепя от няколко ръководства, които препоръчват употребата на инхибитори на протонната помпа при ГЕРБ без значение от тежестта на заболяването. За дългосрочно лечение и превенция на рецидивите на рефлуксния езофагит, ПРУ обобщава 7 проучвания при дългосрочно лечение (между 6 и 12 месеца), които показват, че пантопразол е по-ефективен за запазване на ефекта от лечението и е с по-ниска честота на рецидивите спрямо плацебо и ранитидин. Рецидивите на ерозивен езофагит при пациенти с ГЕРБ са силно понижени при лечение с инхибитори на протонната помпа, а симптомите на рефлукс са по-добре контролирани с терапия с поддържащи дози инхибитори на протонната помпа, сравнено с терапия с плацебо. В случая на неерозивно заболяване лечението с инхибитори на протонната помпа се оказва разумен избор за контрол на симптомите, но ролята на ежедневна поддържаща терапия е по-неясна от употребата „при необходимост“.

За превенция на язви на стомаха и дванадесетопръстника, предизвикани от неселективни нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), е предоставено резюме от три клинични изпитвания, което показва, че пантопразол превъзхожда плацебо и мизопроствол и има сходна ефективност с омепразол. Връзката между НСПВС и наличието на усложнение в горните части на стомашно-чревния тракт се смята за добре установена и свидетелства, че киселинността увеличава причинените от НСПВС увреждания, обосновавайки понижението на киселинността за намаляване на тези увреждания.

В заключение, въз основа на данните, предоставени от ПРУ, и съществуващите клинични доказателства, СНМР приема три хармонизирани терапевтични показания за 20 mg стомашно-устойчиви таблетки.

Показания, предложени за пантопразол 40 mg стомашно-устойчиви таблетки:

СНМР взема предвид предоставените резултати от рандомизирани клинични изпитвания, демонстриращи, че пантопразол превъзхожда плацебо и ранитидин при пациенти с умерена и тежка форма на рефлуксен езофагит и е равносоеен по отношение на степента на излекуване след 4/8 седмици и/или облекчаване на симптомите след 2/4 седмици на лечение с омепразол, есомепразол и лансопразол. Има множество данни, които подкрепят лечението на ГЕРБ синдроми на хранопровода с антисекреторни лекарства и има множество доказателства, че инхибиторите на протонната помпа са по-ефективни от антагонистите на H2 рецепторите при тези пациенти.

Има множество данни за премахването на *H. Pylori* и ролята на инхибиторите на протонната помпа при комбинация с два подходящи антибиотика за премахване на *H. Pylori* при пациенти с язви, като целта е да се намалят рецидивите на язви на дванадесетопръстника и стомаха, причинени от този микроорганизъм. Понастоящем язви, свързани с инфекция с *H. Pylori*, могат да бъдат излекувани и да се предотврати рецидив при пациенти с инфекция с *H. Pylori*, които не са приемали НСПВС, като пантопразол превъзхожда плацебо по отношение на предотвратяване на язви и кървене от горните части на стомашно-чревния тракт на шестия месец от лечението. Резистентността към антибиотици е основната причина за неуспех на лечението и тъй като заболяемостта и резистентността на *H. Pylori* показват различия в отделни региони, алтернативните антибиотици, основани на местните нива на резистентност, могат да повишат честотата на премахване. По отношение на язва на дванадесетопръстника, са предоставени данни от няколко рандомизирани изпитвания, сравняващи пантопразол с ранитидин. Демонстрирано е превъзходство на пантопразол над ранитидин и сравними нива на излекуване спрямо омепразол след две и четири седмици на лечение. Рандомизирано проучване за определяне на дозировката показва статистически значими разлики между 20 mg и 40 mg, като по този начин показва, че пантопразол в дневна доза от 40 mg е препоръчителната ефикасна и безопасна дозировка. За язва на стомаха са предоставени данните от две клинични изпитвания и един мета-анализ. Изпитванията показват, че пантопразол превъзхожда ранитидин и е сравним с омепразол по отношение на лечението на язви, докато мета-анализът предполага, че лечението от първа линия за пациенти, диагностицирани със стомашна язва, трябва да бъде с инхибитори на протонната помпа, вместо с антагонисти на H2 рецепторите.

В заключение, за синдрома на Zollinger-Ellison и други патологични състояния на свръхсекреция са предоставени данните от две проучвания, сравняващи ефикасността на пантопразол по отношение на понижаване на секрецията на стомашна киселина при 11 пациенти със синдром на Zollinger-Ellison, които преди това са приемали омепразол и лансопразол. Пантопразол е показал еднаква ефективност с другите инхибитори на протонната помпа по отношение на антисекреторната сила на действие. Множество проучвания показват, че инхибиторите на протонната помпа са ефикасни и се понасят добре от пациентите с хиперсекреторни състояния; съответно в момента те са антисекреторни лекарства от първа линия за контрол на свръхсекреция на стомашна киселина. В заключение, въз основа на предоставените от ПРУ данни и съществуващите клинични доказателства, предложените показания се приемат за подходящи; въпреки това СНМР предлага нова лекарствена форма за умерена и тежка форма на рефлуксен езофагит, като взема предвид настоящата класификация на гастроезофагеалната рефлуксна болест. В допълнение, показанието за премахване на *H. Pylori* е опростено.

СНМР приема четири хармонизирани терапевтични показания за 40 mg стомашно-устойчиви таблетки.

Показания, предложени за пантопразол 40 mg за интравенозно приложение:

Открити проучвания са показали, че пантопразол 40 mg/ден за перорално приложение е сравним по отношение на ефикасността и безопасността спрямо пантопразол 40 mg/ден с интравенозно приложение при лечение на рефлуксен езофагит и че двете форми 40 mg пантопразол са

еквивалентни по отношение на способността им да потискат секрецията на стомашна киселина при язва на дванадесетопръстника, язва на стомаха и умерена и тежка форма на рефлуксен езофагит. Лечението с пантопразол в тези проучвания се понася добре и има положително съотношение полза/риск. Две проучвания показват, че пантопразол 80 mg за интравенозно приложение, прилаган два пъти дневно до 6 дни, е ефикасно и безопасно лечение за контрол на стомашната секреция на киселина при синдром на Zollinger Ellison и други състояния с патологична свръхсекреция. Друго проучване при пациенти със синдром на Zollinger Ellison със стабилна перорална терапия с инхибитори на протонната помпа показва, че преминаване към интравенозен пантопразол в дози от 80 mg до 120 mg на всеки 8 до 12 часа може да контролира секрецията на киселина. СНМР счита, че доказаната клинична ефикасност на пантопразол 40 mg за перорално приложение и документираната еквивалентност на пантопразол 40 mg за перорално приложение и пантопразол 40 mg за интравенозно приложение е основание за употребата му за лечение на умерена до тежка форма на рефлуксен езофагит, язва на дванадесетопръстника, язва на стомаха и синдром на Zollinger Ellison, и други състояния на патологична свръхсекреция.

СНМР отбелязва, че всички показания са напълно обосновани, и приема три хармонизирани терапевтични показания за формата от 40 mg за интравенозно приложение.

Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение

Пантопразол 20 mg стомашно-устойчиви таблетки

СНМР взема предвид предложението на ПРУ и приема хармонизиран текст за тази точка. Отбелязва се, че едновременното приемане с храна няма ефект върху АUC и максималната серумна концентрация, но повишава вариабилността на lag фазата (времето за поява на лекарството в системното кръвообращение). Хармонизирани са инструкциите, че таблетките не трябва да се дъвчат или чупят, а трябва да се гълтат цели 1 час преди хранене с малко вода.

Безопасността при дългосрочно лечение е обсъдена и събраните след първоначалното разрешаване на продукта данни са в подкрепа на дългосрочната безопасност.

Лечение от 2 до 4 седмици обикновено води до облекчаване на симптомите, а ако това не е достатъчно, облекчаването им обикновено се постига с още 4 седмици лечение при пациенти на 12 или повече години. Когато се постигне облекчаване на симптомите, рецидивиращите симптоми могат да се контролират с лечение от 20 mg един път дневно, при необходимост.

Приема се, че при дългосрочно лечение пациентите трябва да са под редовно наблюдение, особено когато лечението надхвърля една година. По отношение на приложението при подрастващи и безопасността и ефикасността при деца, Protium не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 12 години поради ограничените данни за безопасността и ефикасността в тази възрастова група.

По отношение на лечението „при необходимост“, има данни, че пантопразол в дневна доза от 20 mg за 4 седмици е ефективен и безопасен за лечение на ГЕРБ и свързаните с нея симптоми и че удължаването на продължителността на лечението до 8 седмици води до увеличение на общия брой на излекуваните. СНМР се съгласява, че лечението „при необходимост“ е подходящо за симптоматична гастроезофагеална рефлуксна болест.

По отношение на особени групи пациенти СНМР отбелязва, че за пациенти с чернодробни нарушения е налице специфична информация, свързана с наблюдение на нивата на чернодробните ензими и прекъсване на лечението при тежко чернодробно нарушение, и заключава, че не трябва да се превишава дневната доза от 20 mg пантопразол. Не се смята за необходима промяна на дозата при пациенти с бъбречни нарушения и пациенти в напреднала възраст, тъй като основният път на

елиминирани на пантопразол е чрез черния дроб, така елиминирането на пантопразол е минимално повлияно от бъбречна дисфункция и слабо увеличаване на AUC и C_{max} при пациенти в напреднала възраст спрямо млади доброволци не се приема за клинично значимо.

Пантопразол 40 mg стомашно-устойчиви таблетки

СНМР взема предвид предложението на ПРУ и приема хармонизиран текст за тази точка. Препоръката как да се приемат таблетките е в съответствие с тази за лекарствената форма от 20 mg. Дозата, схемата на прием и продължителността на лечението са в съответствие с клиничните практики. Експертните становища са единодушни в препоръките за прием на инхибитори на протонната помпа два пъти дневно за по-добро облекчаване на симптомите при пациенти с ГЕРБ синдром на хранопровода с незадоволително повлияване от доза с еднократен дневен прием. Предоставените мета-анализи и контролираните клинични проучвания подкрепят ефикасността на предложените комбинации за премахване на *H. Pylori*, но има големи различия между отделните държави-членки. Кларитромицин, метронидазол, тинидазол и амоксицилин са широко използвани в Европа за премахване на *H. Pylori*, въпреки това в честотата на антимикробна резистентност при *H. Pylori* има различия в отделните региони и алтернативните антибиотици, основани на местните нива на резистентност, могат да повишат честотата на премахване. Освен това най-ефективната продължителност на лечение е обект на спор, тъй като европейските ръководства противоречат на новите проучвания, което може да отразява различаващите се нива на резистентност сред проучваните популации. Понастоящем тройната терапия за седем дни е все още валидна и обоснованата продължителност на лечение от гледна точка на цената. СНМР приема, че оптималната продължителност на лечение е една седмица и че допълнителен курс на лечение от седем дни може да бъде препоръчан в индивидуални случаи. Текстът относно „официално местно ръководство“ се приема, тъй като позволява включване на алтернативни антибиотици, без да се изброяват всички антибиотици, използвани в различните страни.

Въз основа на наличните данни от клинични изпитвания, хармонизираните ръководства за дозиране при монотерапия, когато комбинираната терапия не е възможна, и дозировката за синдрома на Zollinger-Ellison, и други състояния с патологична свръхсекреция се приемат за обосновани. В съответствие с оценката на 20 mg стомашно-устойчиви таблетки, Protium не се препоръчва при деца на възраст под 12 години. СНМР също така заявява, че не трябва да се превишава дневната доза от 20 mg пантопразол при пациенти с тежки чернодробни нарушения. При пациенти с нарушена бъбречна функция не се налага промяна на дозата, тъй като основният път на елиминирани от организма на пантопразол е чрез черния дроб; поради това елиминирането се влияе в минимална степен от бъбречна дисфункция.

Protium не трябва да се използва като част от комбинирано лечение за премахване на *H. pylori* при пациенти с нарушена бъбречна функция или умерена до тежка степен на чернодробна дисфункция, тъй като понастоящем няма данни за ефикасността и безопасността му в комбинирано лечение на такива пациенти. При пациенти в напреднала възраст и пациенти с лека степен на чернодробно нарушение не се налага промяна на дозата.

Пантопразол 40 mg за интравенозно приложение

СНМР взема предвид предложението на ПРУ и приема хармонизиран текст за тази точка. Въз основа на наличните данни за пантопразол 40 mg за перорално приложение и фармакодинамичното и терапевтично сходство с пантопразол 40 mg за интравенозно приложение се счита, че дозировката и схемата на прием за показанията са подходящи. Опитът при деца е ограничен и поради това Protium i.v. 40 mg прах за инжекционен разтвор не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 години, докато не станат налични допълнителни данни. В точка 4.2 са прибавени препоръки за дозиране при специални групи пациенти. При пациенти с чернодробно нарушение се препоръчва доза от максимум 20 mg дневно, въпреки това предложената дозировка от 40 mg през ден не може да бъде подкрепена поради липсата на данни за ефикасността.

Точка 4.3 - Противопоказания

СНМР взема предвид предложението на ПРУ и приема хармонизиран текст за пантопразол 20 mg таблетки. По-конкретно взаимодействието между атазанавир и други инхибитори на протонната помпа е преместено в точки 4.4 и 4.5. Данните от литературата показват, че взаимодействието съществува и е свързано с промени в стомашното рН, което може да доведе до намаление на бионаличността на атазанавир и други лекарства за ХИВ, чиято резорбция зависи от рН. Все пак, тъй като това може да бъде преодоляно, противопоказанието не е подходящо. Приложението на атазанавир в комбинация с инхибитори на протонната помпа не се препоръчва, а ако приложението на комбинацията от атазанавир с инхибитор на протонната помпа се смята за неизбежно, се препоръчва внимателно клинично наблюдение, като се избягват високи дози инхибитори на протонната помпа. В точка 4.5 се твърди, че едновременното приложение на атазанавир и други лекарства за лечение на ХИВ, чиято резорбция зависи от рН, с инхибитори на протонната помпа, може да доведе до значително понижение на бионаличността на тези лекарства за лечение на ХИВ и да повлияе на тяхната ефикасност. СНМР не счита за обосновано да има противопоказание за пантопразол 20 mg при пациенти с чернодробни нарушения.

СНМР взема предвид предложението на ПРУ и приема хармонизиран текст за пантопразол 40 mg таблетки. Дозировката на пантопразол може да се наложи да бъде намалена при пациенти с тежки чернодробни нарушения, като чернодробните ензими трябва да се следят редовно по време на лечението с пантопразол. Тъй като ефикасността на ниска доза (20 mg) пантопразол при тройна терапия за премахване на *H. pylori* не е изследвана, употребата на Protium се приема за противопоказна и дозата, необходима за премахване на тази инфекция (40 mg два пъти дневно), не може да се прилага при тези пациенти. С оглед да се намали рискът при тази група пациенти, текстът е преместен в точка 4.2. По отношение на свръхчувствителността и едновременната употреба с атазанавир, се вземат предвид коментарите, предоставени за таблетки 20 mg.

За пантопразол 40 mg за интравенозно приложение, СНМР взема предвид предложението на ПРУ и приема хармонизиран текст, отнасящ се по-конкретно до свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества. По отношение на свръхчувствителността и едновременната употреба с атазанавир се вземат предвид коментарите, предоставени за таблетки 20 mg.

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

СНМР взема предвид предложението на ПРУ. Твърдението за възможно увеличение на стомашно-чревните инфекции се подкрепя от проучване случай-контрола, сравняващо 6414 пациенти с епизод на гастроентерит със здрава контролна група от 50 000 пациенти, и показва, че употребата на инхибитори на протонната помпа е свързана с увеличен риск от бактериален гастроентерит без значение от продължителността на лечение. Удвояването на дозата инхибитори на протонната помпа увеличава още повече риска от гастроентерит, като най-честите причинители са *Campylobacter* и *Salmonella*. СНМР също така отбелязва, че публикуваните в литературата данни относно съвместното приложение на инхибитори на протонната помпа и клопидогрел предполагат, че клопидогрел може да бъде по-малко ефективен при пациенти, приемащи инхибитори на протонната помпа, и изисква от ПРУ да обсъди това потенциално взаимодействие. ПРУ обсъжда едновременната употреба на инхибитори на протонната помпа и клопидогрел и отбелязва, че има склонност за потенциално клинично взаимодействие между инхибиторите на протонната помпа и клопидогрел. От друга страна, епидемиологичните проучвания се приемат за противоречиви и разнородни и клиничните фармакодинамични/фармакокинетични проучвания не успяват да демонстрират влияние върху антитромбоцитния ефект на клопидогрел от страна на пантопразол, което е положително. СНМР изисква становището по този въпрос на сърдечносъдовата подгрупа

на Работната група по безопасността (EWP-CVS). EWP-CVS заключава, че няма доказателства, подкрепящи наличие на взаимодействие между пантопразол и клопидогрел. Съответно СНМР решава, че няма основания да се включи подобно взаимодействие. В заключение СНМР приема хармонизиран текст за точка 4.4.

Включен е текст специално за 20 mg таблетки, препоръчващ пациентите на продължително лечение да са под редовно наблюдение, особено при период на лечение над 1 година. Добавени са предупреждения относно предотвратяване на язви на стомаха и дванадесетопръстника, причинени от НСПВС. Включена е информация специално за 40 mg таблетки, отнасяща се до пациенти със синдром на Zollinger-Ellison и други състояния на патологична свръхсекреция, а текстът „Диагнозата рефлуксен езофагит трябва да се потвърди с ендоскопия“ е премахнат, тъй като това вече не е част от клиничната практика. Добавени са предупреждения относно продължително лечение и предотвратяване на язви на стомаха и дванадесетопръстника, причинени от НСПВС, а текстът за пациенти с чернодробни нарушения е запазен.

Точка 4.5 - Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

СНМР взема предвид предложението на ПРУ и приема хармонизиран текст за тази точка. По-конкретно се приема описание на метаболитния път, което отразява наличната информация за метаболизма на пантопразол, и текст за антибиотичните взаимодействия. Обосновано е споменаването на левоноргестрел и етинил естрадиол, тъй като не може да се направи обща екстраполация за цялата група перорални контрацептиви. Обосновано е включването на вещества, за които е известно, че се метаболизират от СYP 3A4 или СYP 2C19 (напр. карбамазепин, диазепам, глибенкламид и нифедипин). Включването на вещества като диклофенак, напроксен и пироксикам е обосновано от препоръчителната им едновременна употреба според показанията за предотвратяване на язви, свързани с НСПВС, и те са посочени отделно. Включването на кофеин и етанол отделно е обосновано от широката им употреба.

Точка 4.6 - Бременност и кърмене

СНМР взема предвид предложението на ПРУ и приема хармонизиран текст за тази точка, приложим за всички лекарствени форми на Protium. Въпреки че едно многоцентрово проучване показва, че употребата на инхибитори на протонната помпа по време на първия триместър от бременността не е свързана с увеличен риск за тератогенност, клиничният опит от употреба по време на бременност е ограничен. Поради това пантопразол трябва да се прилага, само когато ползата превишава потенциалния риск. Това важи и за периода на кърмене. Липсва клиничен опит освен един доклад за единичен случай, който показва леко натоварване за новороденото. В точка 4.6 сега се твърди, че *„решението относно това дали да се продължи/спре кърменето или да се продължи/спре лечението с Protium трябва да се вземе, като се има предвид ползата за детето от кърменето и ползата за жената от лечението с Protium.“*

Точка 4.7 - Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

СНМР взема предвид предложението на ПРУ и приема хармонизиран текст за тази точка, приложим за всички лекарствени форми на Protium. Тъй като ПРУ представя проучване, проведено с цел да даде информация относно ефектите на пантопразол върху способността за шофиране и работа с машини, точка 4.7 сега твърди, че *„могат да настъпят нежелани лекарствени реакции като световъртеж и нарушено зрение (виж точка 4.8). Ако такива реакции настъпят, пациентите не трябва да шофират или работят с машини.“*

Точка 4.8 - Нежелани лекарствени реакции

СНМР взема предвид предложението на ПРУ и приема хармонизиран текст за тази точка, приложим за всички лекарствени форми на Protium. Разяснени са общият текст за класификация на честотите и нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани в опита след пускане на пазара, и са преразгледани честотите на някои нежелани реакции. По-конкретно към списъка с нежелани лекарствени реакции се прибавя гинекомастия. Преразгледани са методът и статистическият подход заедно с предоставените данни и СНМР счита, че изчислената честота е подходяща.

Точка 4.9 - Предозиране

СНМР взема предвид предложението на ПРУ и приема хармонизиран текст за тази точка. По-конкретно не се очакват специфични рискове, свързани с предозиране, и ПРУ цитира множество проучвания, които показват, че дози от 120 mg/ден за перорално приложение и дори до 320 mg/ден за перорално приложение в продължение на години при дадени пациенти, и дози от 240 mg за интравенозно приложение се понасят добре.

Точка 5 - Фармакологични свойства

СНМР приема хармонизиран текст за всички точки в точка 5. В частност, текстът за общата фармакокинетика, бионаличността, характеристиките при пациенти/специални групи пациенти и при деца е хармонизиран. За лекарствената форма за интравенозно приложение е приет текст с подробна информация за приготвянето на разтвора и специалните предпазни мерки в точка 6.6.

СМС хармонизация

ПРУ предоставя модул 2.3 за пантопразол стомашно-устойчиви таблетки 20 и 40 mg от март 2009 г. и за пантопразол прах за инжекционен разтвор от декември 2008 г., както и модул 3 за пантопразол стомашно-устойчиви таблетки 20 и 40 mg и за пантопразол прах за инжекционен разтвор от април 2009 г. Досието за лекарственото вещество е хармонизирано и СНМР взема предвид монографията на Европейската фармакопея. СНМР приема общата информация за лекарственото вещество за приемлива. Като цяло изясняването на структурата, тестването на партидите, спецификациите и тестовете за стабилност се смятат за приемливи. Също така е хармонизирано и досието за лекарствения продукт (стомашно-устойчиви таблетки). Характеризирането на таблетките, съответствието на помощното вещество с изискванията на Европейската фармакопея, спецификациите за разтворимост, тестовете за оцветители, стрес и замърсители, сертификати от анализ на референтните вещества и опаковките и контейнерите като цяло се смятат за приемливи. В заключение досието на лекарствения продукт (прах за инжекционен разтвор) е хармонизирано. Фармацевтичното развитие, описанието на производителите и техните действия, опаковките и контейнерите, използваните помощни вещества, спецификациите за разпространение, долната граница на спецификациите за срок на годност, включването на свързаните вещества и стабилността на лекарствения продукт като цяло се смятат за приемливи.

За Модул 1 предоставените настоящи разрешения за производство за всички производители на лекарствените продукти в страни от ЕС и сертификати за добри производствени практики от инспекторати в ЕС за производители на лекарствените продукти в страни извън ЕС, заедно с декларацията от квалифицираното лице на производителя за разпространение на лекарството в ЕС се смятат за приемливи. В заключение, предоставената информация като цяло е достатъчна; въпреки това са открити няколко малки неразрешени проблема. СНМР счита, че ангажиментът да се разрешат тези проблеми е достатъчен и за да се намали административната работа, като дата за отговор е предложено обичайното време от 1 година след издаване на решението на Европейската комисия, като всички документи за отговор трябва да се предадат едновременно (виж Приложение IV).

В заключение, процедурата по хармонизиране води до приемането от СНМР на хармонизиран набор от информации за продукта за трите лекарствени форми на Protium, включени в процедурата, и СНМР счита, че съотношението полза/риск за Protium и свързаните с него имена е положително.

Като обобщение, СНМР приема следния набор от показания за Protium и свързаните с него имена:

20 mg стомашно-устойчиви таблетки

- Симптоматична гастроезофагеална рефлуксна болест
- За продължително лечение и превенция на рецидиви на рефлуксен езофагит.
- Предотвратяване на язви на стомаха и дванадесетопръстника, причинени от неселективни нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при рискови пациенти, които имат нужда от продължително лечение с НСПВС (виж точка 4.4)

40 mg стомашно-устойчиви таблетки

- Рефлуксен езофагит
- Премахване на *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) в комбинация с подходящо антибиотично лечение при пациенти с язви, свързани с *H. pylori*.
- Язва на стомаха и дванадесетопръстника
- Синдром на Zollinger-Ellison и други състояния на патологична свръхсекреция

Интравенозен 40 mg прах за инжекционен разтвор

- Рефлуксен езофагит
- Язва на стомаха и дванадесетопръстника
- Синдром на Zollinger-Ellison и други състояния на патологична свръхсекреция

ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Като се има предвид, че:

- целта на процедурата за сезиране е хармонизация на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката;

- кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешения за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в рамките на Комитета,

СНМР препоръчва промяна на разрешенията за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Protium и свързаните с него имена (виж Приложение I). Препоръчителните условия на разрешенията за употреба са изброени в Приложение IV.