

## **ANHANG II**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG  
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES  
ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

### KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON PROTIUM UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Protium (Pantoprazol) ist ein Protonenpumpenhemmer und wird eingesetzt zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD), einer Erkrankung, bei der es durch Säurerückfluss aus dem Magen zu Sodbrennen und einer Schädigung der Speiseröhre (Ösophagus) kommt. Protium wird auch angewendet bei Erkrankungen mit übermäßiger Magensäureproduktion, z. B. beim Zollinger-Ellison-Syndrom. Die Wirkung beruht auf der Verminderung der im Magen produzierten Säuremenge. Pantoprazol ist in Island und Malta nicht registriert; in allen anderen Ländern der EU sowie Norwegen sind Pantoprazol 20 mg und 40 mg magensaftresistente Tabletten registriert. Pantoprazol i. v. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung hat keine Zulassung in Bulgarien, Estland, Lettland und Litauen. Protium wurde in die Arzneimittelliste zur Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SPC) aufgenommen, die vom CMD(h) entsprechend Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung zusammengestellt wurde. In Übereinkunft mit der EMEA wurde auch Modul 3 bei diesem Verfahren harmonisiert.

#### **Abschnitt 4.1: Anwendungsgebiete**

##### Beabsichtigte Indikationen für Pantoprazol 20 mg magensaftresistente Tabletten:

Der CHMP nahm den Entwurf der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis. Im Hinblick auf die Behandlung der leichtem Refluxkrankheit und damit verbundener Symptome zeigen mehrere Studien an erwachsenen Patienten mit leichten Formen von GERD, dass Pantoprazol bezüglich der Linderung von GERD-Symptomen (Sodbrennen, saurem Aufstoßen, Schluckschmerzen) und der Ausheilung von Läsionen Placebo oder Ranitidin überlegen ist und bezüglich der Symptomlinderung und Heilung bei Patienten mit leichter GERD vergleichbar gut wirkt wie Omeprazol und Lansoprazol. Dies wird durch verschiedene Leitlinien bestätigt, in denen die Anwendung von PPI bei GERD unabhängig vom Schweregrad empfohlen wird. Im Hinblick auf die Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis fassten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 7 Studien zur Langzeitbehandlung (zwischen 6 und 12 Monaten) zusammen, in denen gezeigt wird, dass Pantoprazol bezüglich der langfristigen Heilung bzw. der Rezidivraten Placebo und Ranitidin überlegen ist. Das Wiederauftreten einer erosiven Ösophagitis konnte bei Patienten mit GERD durch die Behandlung mit PPI in erheblichem Maße reduziert werden und auch die Refluxsymptome waren unter PPI in einer Erhaltungsdosis besser kontrolliert als unter Placebo. Bei nichterosiver Refluxkrankheit erwies sich die PPI-Therapie ebenfalls als eine zweckmäßige Strategie für die Symptomkontrolle; die Sinnhaftigkeit einer täglichen Erhaltungstherapie ist jedoch weniger eindeutig als die der Therapie "bei Bedarf".

Im Hinblick auf die Prävention der durch nichtselektive nichtsteroidale Antirheumatika induzierten gastroduodenalen Ulzera wurde eine Zusammenfassung von drei klinischen Studien vorgelegt, die die Überlegenheit von Pantoprazol gegenüber Placebo und Misoprostol sowie die vergleichbare Wirksamkeit zu Omeprazol zeigen. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme von NSAR und dem Auftreten von Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt gilt als gut belegt; und Daten, die zeigen, dass NSAR-bedingte Schädigungen durch Säure verstärkt werden, bieten die Begründung für das Bestreben, solche Schäden durch eine Säurehemmung zu minimieren.

Infolgedessen nahm der CHMP auf der Grundlage der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten sowie der vorhandenen klinischen Evidenz drei harmonisierte Anwendungsgebiete für die magensaftresistenten Tabletten in der 20-mg-Stärke an.

##### Beabsichtigte Indikationen für Pantoprazol 40 mg magensaftresistente Tabletten:

Der CHMP nahm die vorgelegten Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zur Kenntnis, die zeigen, dass Pantoprazol bei Patienten mit mittelschweren und schweren Formen der Refluxösophagitis bessere therapeutische Wirkung hat als Placebo und Ranitidin und gleichwertige Heilungsraten nach 4/8 Wochen bzw. Symptomlinderung nach 2/4 Wochen Therapie erzielt wie Omeprazol, Esomeprazol oder Lansoprazol. Die Anwendung von sekretionshemmenden Arzneimitteln

bei GERD-Patienten mit ösophagealen Beschwerden stützt sich auf eine breite Datengrundlage und es gibt ebenfalls reichlich Hinweise darauf, dass Arzneimittel aus der Klasse der PPI bei diesen Patienten wirksamer sind als H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten.

Im Hinblick auf die Kombination mit zwei geeigneten Antibiotika zur *H.-pylori*-Eradikation bei Patienten mit peptischen Ulzera, um durch diesen Keim verursachte Rezidive von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren zu verhindern, gibt es einen reichen Erfahrungsschatz zur Bedeutung der PPI für die Eradikation von *H.-pylori*. Inzwischen können durch *H. pylori* bedingte Ulzera ausgeheilt und Rezidive verhindert werden, und bei nicht mit NSAR behandelten Patienten mit einer *H.-pylori*-Infektion wirkt Pantoprazol über einen 6-Monats-Zeitraum besser als Placebo zur Verhütung von peptischen Ulzera und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt. Antibiotikaresistenzen sind ein wesentlicher Grund für ein Versagen der Therapie, und da die Resistenzprävalenzen von *H. pylori* regional unterschiedlich sind, kann durch die Wahl alternativer Antibiotika auf der Grundlage der lokalen Resistenzsituation die Eradikationsrate verbessert werden. Zum Zwölffingerdarmgeschwür wurden Daten aus mehreren randomisierten Studien zum Vergleich von Pantoprazol und Ranitidin vorgelegt, in denen die Überlegenheit von Pantoprazol gegenüber Ranitidin sowie vergleichbare Heilungsraten wie nach zwei- und vierwöchiger Therapie mit Omeprazol gezeigt wurden. Eine randomisierte Dosisfindungsstudie ergab statistisch signifikante Unterschiede zwischen der 20-mg- und der 40-mg-Dosierung und zeigte somit, dass Pantoprazol in einer Tagesdosis von 40 mg als wirksame und sichere Dosierung empfohlen werden kann. Zum Magengeschwür wurden Daten aus zwei klinischen Studien und einer Metaanalyse vorgelegt. Die Studien zeigen, dass Pantoprazol bezüglich der Ulkusheilung Ranitidin überlegen und mit Omeprazol vergleichbar ist, während sich aus der Metaanalyse entnehmen lässt, dass für Patienten, bei denen ein Magengeschwür festgestellt wird, vorzugsweise PPI und nicht H<sub>2</sub>-Antagonisten als Erstlinientherapie zum Einsatz kommen sollten.

Im Hinblick auf das Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) und anderen Erkrankungen mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure wurden Daten aus zwei Studien vorgelegt, in denen bei 11 ZES-Patienten die Wirksamkeit von Pantoprazol zur Hemmung der Magensäuresekretion mit der der vorausgegangenen Omeprazol- bzw. Lansoprazol-Therapie verglichen wurde. Es wurde gezeigt, dass Pantoprazol in Bezug auf die sekretionshemmende Wirkung den anderen PPI gleichwertig ist. Zahlreiche Studien zeigten, dass PPI bei Patienten mit Hypersekretionserkrankungen sowohl wirksam als auch gut verträglich sind. Dementsprechend stellen sie gegenwärtig die sekretionshemmende Therapie der Wahl zur Kontrolle einer Magensäurehypersekretion dar.

Auf der Grundlage der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten sowie der vorhandenen klinischen Evidenz wurden die beabsichtigten Indikationen schließlich als angemessen bewertet; der CHMP schlug jedoch einen neuen Wortlaut für die mittelschweren und schweren Formen der Refluxösophagitis vor, der die aktuelle Klassifizierung der gastroösophagealen Refluxkrankheit berücksichtigt. Darüber hinaus wurde die Indikation zur *H.-pylori*-Eradikation vereinfacht.

Der CHMP nahm vier harmonisierte Anwendungsgebiete für die magensaftresistenten Tabletten in der 40-mg-Stärke an.

Beabsichtigte Indikationen für Pantoprazol 40 mg i. v.:

Im Hinblick auf Zwölffingerdarmgeschwüre, Magengeschwüre und mittelschwere und schwere Formen der Refluxösophagitis zeigen unverblindete Studien, dass Pantoprazol 40 mg/d p. o. vergleichbar sicher und wirksam bei der Ausheilung einer Refluxösophagitis ist wie Pantoprazol 40 mg/d i. v. und dass 40 mg Pantoprazol in oraler oder intravenöser Zubereitung jeweils gleichwertige Wirksamkeit zur Hemmung der Magensäuresekretion aufweisen. Die Behandlung mit Pantoprazol wurde in diesen Studien gut vertragen und zeigte ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Im Hinblick auf das Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure zeigen zwei Studien, dass Pantoprazol in einer Dosierung von 2 × 80 mg/d i.V.d über bis zu 6 Tage sicher und wirksam zur Magensäurehemmung ist. Eine weitere Studie bei ZES-Patienten unter kontinuierlicher oraler PPI-Therapie zeigt, dass durch Umstellung auf Pantoprazol i. v. in einer Dosierung von 80 mg bis zu 120 mg in 8- bis 12-stündigen Abständen die Magensäuresekretion kontrolliert werden kann. Der CHMP gelangte zu der Auffassung, dass die

Anwendung zur Behandlung von mittelschweren und schweren Formen der Refluxösophagitis, von Zwölffingerdarm- und Magengeschwüren sowie ZES und anderen Erkrankungen mit pathologischer Hypersekretion aufgrund der nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit von Pantoprazol 40 mg p. o. sowie der dokumentierten Gleichwertigkeit von Pantoprazol 40 mg p. o. und Pantoprazol 40 mg i. v. gerechtfertigt ist.

Der CHMP stellte fest, dass alle Anwendungsgebiete bereits umfassend begründet wurden, und nahm drei harmonisierte Anwendungsgebiete für die intravenöse 40-mg-Zubereitung an.

#### **Abschnitt 4.2 - Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

##### Pantoprazol 20 mg magensaftresistente Tabletten

Der CHMP nahm den Entwurf der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und nahm einen harmonisierten Text für diesen Abschnitt an. Es wurde festgestellt, dass eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme keinen Einfluss auf AUC und Serumspitzenpiegel hat, jedoch die Variabilität der Resorptionsdauer verstärkt. Der Hinweis, dass die Tabletten nicht gekaut oder zerbrochen werden dürfen, sondern als Ganzes eine Stunde vor einer Mahlzeit mit etwas Wasser einzunehmen sind, wurde harmonisiert.

Die Sicherheit der Langzeittherapie wurde diskutiert und es wurde festgestellt, dass die seit der Erstzulassung des Arzneimittels erhobenen Daten in Bezug auf die langfristige Sicherheit beruhigend sind.

Die Symptome klingen in der Regel durch eine 2- bis 4-wöchige Behandlung ab, und wenn diese nicht ausreicht, wird normalerweise innerhalb weiterer 4 Wochen bei Patienten ab 12 Jahren eine Symptomlinderung erzielt. Nach dem Abklingen der Beschwerden können eventuell wieder auftretende Symptome, soweit erforderlich, durch eine Bedarfsmedikation mit 1 × 20 mg einmal täglich kontrolliert werden.

Es wurde die Auffassung vertreten, dass Patienten unter Langzeittherapie – insbesondere, wenn die Therapiedauer ein Jahr überschreitet – unter regelmäßiger Beobachtung bleiben sollten. Bezüglich der Anwendung bei Jugendlichen bzw. der Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist zu sagen, dass Protium nicht zur Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren empfohlen wird, da für diese Altersgruppe nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Im Hinblick auf die Bedarfsmedikation zeigen die Daten, dass die 4-wöchige Anwendung von Pantoprazol in einer Tagesdosis von 20 mg zur Behandlung leichter Formen von GERD sowie der damit einhergehenden Symptome sicher und wirksam ist und dass eine Verlängerung der Therapiedauer auf 8 Wochen zu zunehmend höheren kumulativen Heilungsraten führt. Der CHMP schloss sich der Auffassung an, dass die Einnahme nach Bedarf eine geeignete Option zur Behandlung der symptomatischen gastroösophagealen Refluxkrankheit darstellt.

Im Hinblick auf besondere Patientengruppen stellte der CHMP fest, dass es für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion spezifische Angaben zur Kontrolle der Leberenzymwerte und zum Abbruch der Therapie bei schweren Leberfunktionsstörungen gibt, und gelangte zu dem Schluss, dass eine Tagesdosis von 20 mg Pantoprazol bei diesen Patienten nicht überschritten werden sollte. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und für ältere Patienten wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten, da die Elimination von Pantoprazol hauptsächlich über die Leber geschieht. Dementsprechend wird die Elimination von Pantoprazol durch Nierenfunktionsstörungen nur geringfügig beeinflusst und die leichte Zunahme von AUC und  $C_{max}$  bei älteren Patienten im Vergleich zu jungen Probanden wird nicht als klinisch relevant angesehen.

##### Pantoprazol 40 mg magensaftresistente Tabletten

Der CHMP nahm den Entwurf der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und nahm einen harmonisierten Text für diesen Abschnitt an. Die Empfehlungen zur Art der Tabletteneinnahme wurden mit der 20-mg-Zubereitung in Übereinstimmung gebracht. Dosis, Dosisschema und Behandlungsdauer entsprechen der klinischen Praxis. Nach Expertenmeinung wird

einheitlich eine zweimal-tägliche Dosierung der PPI empfohlen, um die Symptomlinderung bei Patienten mit ösophagealen GERD-Syndromen zu verbessern, die auf die einmal-tägliche Anwendung nicht befriedigend ansprechen. Die vorgelegten Metaanalysen und kontrollierten klinischen Studien sprechen für die Wirksamkeit der vorgeschlagenen Kombinationen zur *H. pylori*-Eradikation; es gibt diesbezüglich jedoch große Divergenzen zwischen den einzelnen Mitgliedstaaten. Clarithromycin, Metronidazol, Tinidazol und Amoxicillin werden in Europa verbreitet zur *H. pylori*-Eradikation eingesetzt; aber da die Prävalenz der Antibiotikaresistenzen von *H. pylori* regionale Unterschiede zeigt, kann die Eradikationsrate durch die Wahl alternativer Antibiotika auf der Grundlage der lokalen Resistenzsituation unter Umständen verbessert werden. Entsprechend gibt es auch unterschiedliche Meinungen über die wirksamste Therapiedauer, so dass europäische Leitlinien im Gegensatz zu den aktuellen Studien stehen – was möglicherweise einfach Ausdruck unterschiedlicher Resistenzraten innerhalb der untersuchten Populationen ist. Zurzeit sind sieben Tage Tripeltherapie noch immer eine valide und wirtschaftliche Therapiedauer. Der CHMP vertritt die Auffassung, dass die optimale Dauer eine Woche beträgt und in Einzelfällen eine Behandlung über weitere sieben Tage empfehlenswert sein kann. Dem Text bezüglich der “offiziellen lokalen Leitlinien” wird zugestimmt, da er den Einschluss alternativer Antibiotika zulässt, ohne alle national angewendeten Alternativen zu nennen.

Auf der Grundlage der vorhandenen Daten aus klinischen Studien wurden die harmonisierten Dosisrichtlinien für die Monotherapie – wenn eine Kombinationstherapie nicht infrage kommt – sowie die Dosierung für das Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen mit pathologischer Hypersekretion als gut begründet angesehen. Wie bei der Bewertung der magensaftresistenten 20-mg-Tabletten festgestellt, wird die Anwendung von Protium bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen. Der CHMP stellte darüber hinaus fest, dass eine Tagesdosis von 20 mg Pantoprazol bei Patienten mit schweren Leberfunktionseinschränkungen nicht überschritten werden sollte. Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, da die Elimination von Pantoprazol hauptsächlich über die Leber geschieht und dementsprechend durch Nierenfunktionsstörungen nur geringfügig beeinflusst wird.

Protium darf im Rahmen einer Kombinationstherapie zur *H. pylori*-Eradikation nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder mittelschweren bis schweren Funktionsstörungen der Leber angewendet werden, da bisher bei diesen Patienten keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in der Kombinationstherapie vorliegen. Bei älteren Patienten und Patienten mit leichten Leberfunktionseinschränkungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Pantoprazole 40 mg i. v.

Der CHMP nahm den Entwurf der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und nahm einen harmonisierten Text für diesen Abschnitt an. Dosis und Dosisschema für die Indikationen sind auf der Grundlage der vorhandenen Daten zu Pantoprazol 40 mg p. o. sowie der pharmakodynamischen und therapeutischen Äquivalenz von Pantoprazol 40 mg i. v. als angemessen anzusehen. Die Erfahrungen bei Kindern sind begrenzt; daher wird die Anwendung von Protium i. v. 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen, bis weitere Daten vorliegen. In Abschnitt 4.2 wurden Dosierungsempfehlungen für besondere Patientengruppen eingefügt. Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird nur eine Maximaldosis von 20 mg pro Tag empfohlen; die beantragte Dosierung von 40 mg jeden zweiten Tag kann nicht befürwortet werden, da auf das Problem fehlender Daten zur Wirksamkeit nicht eingegangen wurde.

#### **Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen**

Der CHMP nahm für Pantoprazol 20 mg Tabletten den Entwurf der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und nahm einen harmonisierten Text an. Spezifisch wurde die Wechselwirkung zwischen Atazanavir und anderen PPI in die Abschnitte 4.4 und 4.5 verschoben. Die Literatur zeigt, dass eine solche Wechselwirkung existiert und auf die Änderung des Magen-pH zurückzuführen ist, durch die die Bioverfügbarkeit von Atazanavir und anderen HIV-Medikamenten mit pH-abhängiger Resorption herabgesetzt werden kann. Da dies jedoch ausgeglichen werden kann, ist eine Kontraindikation nicht gerechtfertigt. Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und Protonenpumpenhemmern wird nicht empfohlen, und sofern diese Kombination als unvermeidbar

erachtet wird, werden engmaschige klinische Kontrollen sowie die Vermeidung hoher Dosen des Protonenpumpenhemmers empfohlen. In Abschnitt 4.5 wird festgestellt, dass die Bioverfügbarkeit von Atazanavir und anderen HIV-Medikamenten mit pH-abhängiger Resorption deutlich – und bis hin zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit – vermindert sein kann, wenn diese Medikamente gemeinsam mit Protonenpumpenhemmern angewendet werden. Der CHMP hält eine Kontraindikation für die Anwendung von Pantoprazol 20 mg bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht für gerechtfertigt.

Der CHMP nahm für Pantoprazol 40 mg Tabletten den Entwurf der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und nahm einen harmonisierten Text an. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion muss die Pantoprazol-Dosis möglicherweise reduziert werden und die Leberenzymwerte sollten während der Therapie regelmäßig kontrolliert werden. Da die Wirksamkeit einer niedrigen Pantoprazol-Dosis (20 mg) im Rahmen der Tripeltherapie zur *H. pylori*-Eradikation nicht in Studien untersucht wurde, ist die Anwendung von Protium bei diesen Patienten als kontraindiziert anzusehen, weil die für die Keimeradikation erforderliche Dosis (2 × täglich 40 mg) nicht zugeführt werden kann. Um das Risiko für diese Patientengruppe zu senken, wurde diese Aussage in Abschnitt 4.2 verschoben. In Bezug auf die Überempfindlichkeit bzw. die gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir gelten die Anmerkungen im Abschnitt über die 20-mg-Tabletten.

Der CHMP nahm für die i. v.-Zubereitung von Pantoprazol 40 mg den Entwurf der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und nahm – insbesondere bezüglich der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile – einen harmonisierten Text an. In Bezug auf die Überempfindlichkeit bzw. die gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir gelten die Anmerkungen im Abschnitt über die 20-mg-Tabletten.

#### **Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Der CHMP nahm den Entwurf der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für diesen Abschnitt zur Kenntnis. Die Aussage über eine mögliche Zunahme von Magen-Darm-Infektionen wird durch eine Fall-Kontroll-Studie gestützt, in der 6 414 Patienten mit einer Gastroenteritis (GE)-Episode mit einer Kontrollgruppe aus 50 000 Gesunden verglichen und gezeigt wurde, dass die Anwendung von PPI unabhängig von der Therapiedauer mit einem erhöhten Risiko für bakterielle GE verbunden ist. Bei Verdopplung der PPI-Dosis nahm das GE-Risiko weiter zu; dabei waren *Campylobacter* und *Salmonella* die häufigsten Erreger. Der CHMP stellte auch fest, dass die veröffentlichte Literatur zur gleichzeitigen Anwendung von PPI und Clopidogrel Hinweise auf eine verminderte Wirksamkeit von Clopidogrel bei Patienten unter PPI-Therapie enthält, und forderte die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf, diese mögliche Wechselwirkung zu erörtern. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erörterten die gleichzeitige Anwendung von PPI und Clopidogrel und stellten fest, dass es tendenziell eine klinische Wechselwirkung zwischen PPI und Clopidogrel geben kann. Die epidemiologischen Studien wurden jedoch als widersprüchlich und heterogen angesehen und die klinischen PD/PK-Studien zeigten beruhigenderweise keinerlei Pantoprazol-spezifische Auswirkungen auf die thrombozytenhemmende Wirkung von Clopidogrel. Der CHMP bat die kardiovaskuläre Untergruppe in der Arbeitsgruppe Wirksamkeit (EWP-CVS) um eine Stellungnahme zu diesem Thema. Die EWP-CVS kam zu dem Schluss, dass es keine wissenschaftlichen Beweise für eine Wechselwirkung zwischen Pantoprazol und Clopidogrel gibt. Daher entschied der CHMP, dass eine Angabe dieser Wechselwirkung nicht gerechtfertigt ist. Abschließend nahm der CHMP einen harmonisierten Text für Abschnitt 4.4 an.

Speziell für die 20-mg-Tabletten wurde die Aussage aufgenommen, dass für Patienten unter Langzeittherapie – insbesondere, wenn die Therapiedauer ein Jahr überschreitet – eine regelmäßige Beobachtung zu empfehlen ist. Auch zur Prävention von NSAR-bedingten gastrointestinalen Ulzera wurden Warnhinweise eingefügt. Speziell für die 40-mg-Tabletten wurden Angaben zu Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom und anderen Erkrankungen mit pathologischer Hypersekretion aufgenommen und die Aussage: “Die Diagnose einer Refluxösophagitis sollte endoskopisch gesichert werden”, wurde gestrichen, da sie nicht mehr der gängigen klinischen Praxis entspricht. Warnhinweise zur Langzeittherapie und zur Prävention von NSAR-bedingten gastrointestinalen Ulzera wurden eingefügt und die Aussagen zu Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurden beibehalten.

#### **Abschnitt 4.5 - Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Der CHMP nahm den Entwurf der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und nahm einen harmonisierten Text für diesen Abschnitt an. Insbesondere wurden eine Beschreibung der Stoffwechselwege, die den Kenntnisstand über den Pantoprazol-Metabolismus angemessen wiedergibt, sowie ein Text zu Antibiotikawechselwirkungen angenommen. Die ausdrückliche Erwähnung von Levonorgestrel und Ethinylestradiol ist gerechtfertigt, da eine generelle Extrapolation auf die Gesamtgruppe der oralen Kontrazeptiva nicht möglich ist. Der Einschluss von Wirkstoffen (wie Carbamazepin, Diazepam, Glibenclamid oder Nifedipin), für die CYP3A4 oder CYP2C19 eine Rolle spielen, ist gerechtfertigt. Der Einschluss der Wirkstoffe Diclofenac, Naproxen und Piroxicam ist gerechtfertigt, da die gleichzeitige Verordnung im Rahmen der Indikation "Prävention NSAR-bedingter Ulzera" empfohlen wird, und sie werden spezifisch erwähnt. Der spezifische Einschluss von Koffein und Ethanol ist aufgrund der weitverbreiteten Verwendung dieser Substanzen gerechtfertigt.

#### **Abschnitt 4.6 - Schwangerschaft und Stillzeit**

Der CHMP nahm den Entwurf der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und nahm einen harmonisierten Text für diesen Abschnitt an, der für alle Protium-Zubereitungen gelten soll. Obwohl eine multizentrische Studie erkennen lässt, dass die Anwendung von PPI im ersten Schwangerschaftstrimenon nicht mit einem erhöhten Teratogenitätsrisiko einhergeht, ist die klinische Erfahrung in der Schwangerschaft doch begrenzt. Daher sollte Pantoprazol nur angewendet werden, wenn der Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko überwiegt. Das Gleiche gilt für die Stillzeit. Abgesehen von einem Einzelfallbericht, der eine leichte Belastung für den Säugling zeigte, fehlt jede weitere klinische Erfahrung. Abschnitt 4.6 besagt nunmehr, dass *"bei der Entscheidung darüber, ob das Stillen oder die Therapie mit Protium fortzusetzen bzw. abzubrechen ist, der Nutzen des Stillens für den Säugling und der Nutzen der Protium-Therapie für die Mutter zu berücksichtigen sind."*

#### **Abschnitt 4.7 - Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Der CHMP nahm den Entwurf der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und nahm einen harmonisierten Text für diesen Abschnitt an, der für alle Protium-Zubereitungen gelten soll. Da die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Studie vorlegten, die durchgeführt worden war, um Informationen über die Auswirkungen von Pantoprazol auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu erlangen, wird in Abschnitt 4.7 nunmehr festgestellt: *"Unerwünschte Arzneimittelreaktionen wie Schwindelgefühl und Sehstörungen können auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Davon betroffene Patienten sollten nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen."*

#### **Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen**

Der CHMP nahm den Entwurf der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und nahm einen harmonisierten Text für diesen Abschnitt an, der für alle Protium-Zubereitungen gelten soll. Der allgemeine Text zur Klassifizierung der Häufigkeiten und der Text zur während der Nachzulassungsbeobachtung erfassten Nebenwirkung wurden deutlicher formuliert und die Häufigkeiten einiger Ereignisse wurden revidiert. Insbesondere wurde auch die Gynäkomastie zur Liste der unerwünschten Wirkungen hinzugefügt. Der CHMP überprüfte hierzu die Methodik und den statistischen Ansatz gemeinsam mit den vorgelegten Daten und bewertete die Abschätzung der Häufigkeit als angemessen.

#### **Abschnitt 4.9 - Überdosierung**

Der CHMP nahm den Entwurf der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und nahm einen harmonisierten Text für diesen Abschnitt an. Insbesondere wurde festgestellt, dass keine besonderen Risiken durch eine Überdosierung zu erwarten sind, und die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zitierten eine Reihe von Studien, die zeigen, dass Dosierungen

von 120 mg/d p. o. und selbst bis zu 320 mg/d p. o. über Jahre von einzelnen Patienten ebenso wie eine Dosis von 240 mg i. v. gut vertragen wurden.

### **Abschnitt 5 - Pharmakologische Eigenschaften**

Der CHMP nahm einen harmonisierten Text für alle Abschnitte in Abschnitt 5 an. Insbesondere wurde der Text zur allgemeinen Pharmakokinetik, zur Bioverfügbarkeit, zu den Charakteristika bei Patienten/besonderen Probandengruppen und zu den Charakteristika bei Patienten/besonderen Probandengruppen und bei Kindern harmonisiert. In Abschnitt 6.6 wurde für die i. v.-Zubereitung ein Text mit detaillierten Angaben zur Rekonstitution der Lösung und zu den besonderen Vorsichtsmaßnahmen angenommen.

### **CMC-Harmonisierung**

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legten Modul 2.3 für Pantoprazol magensaftresistente Tabletten 20 mg und 40 mg vom März 2009 und für Pantoprazol Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung vom Dezember 2008 sowie Modul 3 für Pantoprazol magensaftresistente Tabletten 20 mg und 40 mg und für Pantoprazol Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung vom April 2009 vor. Das Dossier für die Arzneimittelsubstanz wurde harmonisiert und der CHMP nahm die Monographie des Europäischen Arzneibuchs zur Kenntnis. Der CHMP erachtete die allgemeinen Angaben zur Arzneimittelsubstanz als akzeptabel. Die Aufklärung der Struktur, Chargentestung, Spezifikationen und Stabilitätsuntersuchungen wurden allgemein als akzeptabel bewertet. Das Dossier für das Arzneimittelfertigprodukt (magensaftresistente Tabletten) wurde in ähnlicher Weise harmonisiert. Die Charakterisierung der Tabletten, Einhaltung der Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs in Bezug auf die Hilfsstoffe, Spezifikationen für die Auflösung, Tests zu Farbstoffen, Beanspruchung und Verunreinigungen, Zertifikate über die Analyse der Referenzsubstanzen sowie die Verpackung und Behältnisse wurden allgemein als akzeptabel bewertet. Schließlich wurde das Dossier für das Arzneimittelfertigprodukt (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung) harmonisiert. Die pharmazeutische Entwicklung, Beschreibung der Hersteller und ihrer Aktivitäten, Verpackung und Behältnisse, verwendeten Hilfsstoffe, Freigabespezifikationen, der untere Grenzwert des Assays für die Spezifikation der Haltbarkeitsdauer des Fertigprodukts, der Einschluss verwandter Substanzen, die Reinheitsbeurteilung der Fraktionen (Peak Purity Test), die Referenzstandards für die Arzneimittelsubstanz und verwandte Substanzen sowie die Stabilität des Fertigprodukts wurden allgemein als akzeptabel bewertet.

In Bezug auf Modul 1 wurden die vorgelegten aktuellen Herstellungsgenehmigungen für alle Hersteller des Arzneimittelfertigprodukts in den EU-Ländern und die GMP-Zertifikate der EU-Inspektorate für Hersteller des Arzneimittelfertigprodukts in den Nicht-EU-Ländern zusammen mit der Erklärung der Sachkundigen Person (QP) für die Freigabe des Fertigprodukts des Herstellers in der EU als akzeptabel bewertet. Abschließend wurde festgestellt, dass die vorgelegten Informationen im Allgemeinen adäquat sind; es wurden jedoch eine Reihe kleinerer ungelöster Belange benannt. Nach Auffassung des CHMP ist eine Verpflichtung zur Bearbeitung dieser Belange ausreichend, und um den Verwaltungsaufwand zu reduzieren, wird ein gemeinsamer Zeitraum von 1 Jahr nach dem Erlass der Entscheidung der Europäischen Kommission vorgeschlagen, nach dem alle Antwortdokumente in einem einzigen Datenpaket einzureichen sind (siehe Anhang IV).

Abschließend ist festzustellen, dass das Harmonisierungsverfahren zur Annahme eines harmonisierten Satzes von Produktinformationen für die drei Protium-Zubereitungen führte, die Gegenstand des Verfahrens waren, und dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Protium und damit verbundenen Bezeichnungen nach Auffassung des CHMP als positiv anzusehen ist.

Zusammenfassend nahm der CHMP die folgenden Indikationsgruppen für Protium und damit verbundene Bezeichnungen an:

#### 20 mg magensaftresistente Tabletten

- Symptomatische gastroösophageale Refluxkrankheit
- Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis



- Prävention der durch nichtselektive nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die eine kontinuierlichen NSAR-Behandlung benötigen (siehe Abschnitt 4.4)

#### 40 mg magensaftresistente Tabletten

- Refluxösophagitis
- Eradikation von *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – in Kombination mit einer geeigneten antibiotischen Therapie – bei Patienten mit durch *H. pylori* bedingten Ulzera
- Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür
- Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen mit pathologischer Hypersekretion von Magensäure

#### 40 mg i. v. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

- Refluxösophagitis
- Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür
- Zollinger-Ellison-Syndrom und andere Erkrankungen mit pathologischer Hypersekretion von Magensäure

### **BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

In Erwägung nachstehender Gründe,

- Gegenstand des Befassungsverfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.

- Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurde auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses bewertet –

empfehlte der CHMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Protium und damit verbundenen Bezeichnungen (siehe Anhang I). Die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind in Anhang III, die Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen sind in Anhang IV enthalten.