

II LISA

EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

PROTIUMI JA SARNASTE NIMETUSTE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Protium (pantoprasool) on prootonpumba inhibiitor (PPI), mida kasutatakse gastroösofageaalse reflukshaiguse (GERD) raviks. Selle haiguse korral põhjustab happe tagasivool maost kõrvetisi ja söögitoru kahjustusi. Protiumi kasutatakse ka selliste seisundite raviks, kus tekib liiga palju maohapet, nagu Zollingeri-Ellisoni sündroom. Ravim vähendab tekkiva maohappe kogust. Pantoprasool ei ole registreeritud Islandil ja Maltal. Kõigis muudes Euroopa Liidu riikides ja Norras on registreeritud pantoprasooli 20 mg ja 40 mg gastroresistentsete tablettide. Pantoprasooli intravenoosse süstelahuse pulbri müügiluba puudub Bulgaarias, Eestis, Lätis ja Leedus. Protium lisati inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluse koordineerimisrühma koostatud ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate toodete loetellu muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 alusel. Kokkuleppel Euroopa Ravimiametiga ühtlustati menetluse käigus ka 3. moodul.

Lõik 4.1 Näidustused

Pantoprasooli 20 mg gastroresistentsete tablettide kavandatud näidustused

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloo hoidja ettepaneku. Kerge reflukshaiguse ja sellega seotud sümptomite ravi osas on mitu kerge gastroösofageaalse reflukshaigusega täiskasvanute uuringut näidanud, et pantoprasooli efektiivsus gastroösofageaalse reflukshaiguse põhisümptomite (kõrvetised, happe regurgitatsioon, valu neelamisel) leevendamisel ja kahjustuste paranemisel on suurem kui platseebol ja ranitidiinil ning on kerge gastroösofageaalse reflukshaigusega patsientide sümptomite leevendamisel ja paranemisel võrreldav omeprasooli ja lansoprasooliga. Seda toetasid mitmed ravijuhised, mis soovivad kasutada gastroösofageaalse reflukshaiguse korral prootonpumba inhibiitoreid sõltumata haiguse raskusastmest. Refluksösofagiidi pikaajalise ravi ja relapsi ennetamise osas võttis müügiloo hoidja kokku 7 pikaajalise ravi (6–12 kuud) uuringut ning näitas, et pantoprasooli efektiivsus paranemise säilitamisel ja relapside sageduse osas on suurem kui platseebol ja ranitidiinil. Näidati, et ravi prootonpumba inhibiitoritega vähendas oluliselt gastroösofageaalse reflukshaigusega patsientidel erosivse ösofagiidi relapse ja samuti leevendas prootonpumba inhibiitorite säilitusannus refluksisümptomeid paremini kui platseebo. Mitteerosiivse haiguse korral oli prootonpumba inhibiitorite kasutamine samuti mõistlik sümptomite leevendamise strateegia, kuid igapäevase säilitusravi osa ei ole nii selge kui kasutamine „vajaduse korral“.

Mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAID-ravimite) põhjustatud maokaksteistsõrmiksoole haavandite ennetamise osas esitati kolme kliinilise uuringu kokkuvõte, mis näitas pantoprasooli paremust võrreldes platseebo ja misoprostooliga ning sarnast efektiivsust võrreldes omeprasooliga. NSAID-ravimite ja seedetrakti ülaosa tüsistuste vahelist seost peetakse hästi tõestatuks ning tõendid, et hape süvendab NSAID-ravimite põhjustatud kahjustusi, on põhjenduseks, miks pärssida maohappe teket selliste kahjustuste vähendamiseks.

Müügiloo hoidja esitatud andmete ja olemasolevate kliiniliste tõendite alusel kinnitas inimravimite komitee kolm ühtlustatud näidustust 20 mg gastroresistentsete tablettide jaoks.

Pantoprasooli 40 mg gastroresistentsete tablettide kavandatud näidustused

Inimravimite komitee võttis teadmiseks esitatud randomiseeritud kliiniliste uuringute tulemused, mis näitasid, et pantoprasool on terapeutiliselt platseebost ja ranitidiinist parem mõõduka ning raske refluksösofagiidiga patsientide ravis. Paranemise tase pärast 4-/8-nädalast ja sümptomite leevenemine pärast 2-/4-nädalast ravi on samasugune kui ravi korral omeprasooli, esomeprasooli ja lansoprasooliga. Rohked andmed toetavad ösofageaalsete gastroösofageaalse reflukshaiguse sündroomidega patsientide ravi antisekretoorsete ravimitega ja on piisavalt andmeid, et ravimiklassina on prootonpumba inhibiitorid nende patsientide jaoks efektiivsemad kui H₂-retseptori antagonistid.

Kahe asjakohase antibiootikumi kombinatsiooni osas *H. pylori* likvideerimiseks peptiliste haavanditega patsientidel eesmärgiga vähendada selle mikroorganismi põhjustatud kaksteistsõrmiksoole- ja maohaavandite taastumist on olemas ulatuslikult andmeid *H. pylori*

likvideerimise ja prootonpumba inhibiitorite rolli kohta. Praegu saab *H. pylori* infektsiooniga seotud haavandeid ravida ja nende relapse ennetada; *H. pylori* infektsiooniga patsientidel, kes ei ole saanud NSAID-ravimeid, on pantoprasool platseebost parem peptiliste haavandite ja seedetrakti ülaosa verejooksude ennetamisel kuue kuu jooksul. Resistentsus antibiootikumide suhtes on peamine ravi ebaõnnestumise põhjus ja et resistentsuse esinemine *H. pylori* infektsiooni korral varieerub regiooni, võivad lokaalsetel resistentsuse esinemissagedustel põhinevad alternatiivsed antibiootikumid parandada bakteri likvideerimist. Seoses kaksteistsõrmiksoole haavandiga esitati pantoprasooli ranitidiiniga võrreldava mitme randomiseeritud uuringu andmed. Näidati pantoprasooli paremust võrreldes ranitidiiniga ning võrreldavaid paranemistasemeid kahe- ja neljanädalase omeprasoolraviga. Annuse leidmise randomiseeritud uuring näitas statistiliselt olulisi erinevusi 20 mg ja 40 mg annuse vahel, viidates sellele, et pantoprasooli ööpäevane annus 40 mg on soovitatav efektiivne ja ohutu annus. Maohaavandi osas esitati andmed, mis pärinesid kahest kliinilisest uuringust ja ühest metaanalüüsist. Uuringud näitasid, et pantoprasool on ranitidiinist parem ja võrreldav omeprasooliga haavandi paranemise osas, samas kui metaanalüüs viitas sellele, et maohaavandiga diagnoositud patsientide ravi esmavaliku ravimiga tuleks eelistatavalt teha prootonpumba inhibiitoriga, mitte H₂-antagonistiga.

Esitati ka Zollingeri-Ellisoni sündroomi ja muude patoloogiliste hüpersekretoorsete seisundite kahe uuringu andmed, milles võrreldi pantoprasooli efektiivsust maohappe sekretsiooni vähendamisel Zollingeri-Ellisoni sündroomiga 11 patsiendil, kes olid varem saanud omeprasooli ja lansoprasooli. Näidati, et pantoprasool oli antisekretoorse toime poolest sama efektiivne kui teised prootonpumba inhibiitorid. Arvukad uuringud on näidanud, et hüpersekretoorsete seisunditega patsientidel on prootonpumba inhibiitorid nii efektiivsed kui ka hästi talutavad, mille tõttu neid praegu eelistatakse antisekretoorsete ravimitena maohappe hüpersekretsiooni ravis. Kokkuvõttes peetakse müügiloa hoidja esitatud andmete ja olemasolevate kliiniliste tõendite alusel kavandatud näidustusi sobivaiks, kuid inimravimite komitee pakkus välja uue sõnastuse mõõduka ja raske reflüksösofagiidi jaoks, arvestades gastroösofageaalse reflukshaiguse praegust klassifikatsiooni. Lisaks lihtsustati *H. pylori* likvideerimise näidustust.

Inimravimite komitee kinnitas neli ühtlustatud terapeutilist näidustust 40 mg gastroresistentsete tablettide jaoks.

Pantoprasooli 40 mg i.v. kavandatud näidustused

Kaksteistsõrmiksoole haavandi, maohaavandi ja raske reflüksösofagiidi avatud uuringud on näidanud, et suukaudne pantoprasool annuses 40 mg ööpäevas on sama efektiivne ja ohutu kui intravenoosne pantoprasool annuses 40 mg ööpäevas reflüksösofagiidi ravis ning et 40 mg pantoprasooli suukaudsed ja intravenoossed ravimvormid pärsivad maohappe eritumist samal määral. Ravi pantoprasooliga oli neis uuringuis hästi talutav ning selle riski ja kasulikkus suhe oli soodne. Zollingeri-Ellisoni sündroomi ja muude patoloogiliste hüpersekretoorsete seisundite osas näitasid kaks uuringut, et pantoprasooli annus 80 mg intravenoosselt kaks korda ööpäevas kuni 6 päeva jooksul oli maohappe eritumise reguleerimisel efektiivne ja ohutu. Stabiilset suukaudset ravi prootonpumba inhibiitoritega saavate Zollingeri-Ellisoni sündroomiga patsientide edasine uuring näitas, et üleminek intravenoossele pantoprasoolile annustes 80–120 mg iga 8–12 tunni järel suutis happe eritumist reguleerida. Inimravimite komitee leidis, et suukaudse 40 mg pantoprasooli tõestatud kliiniline efektiivsus ning suukaudse 40 mg pantoprasooli ja intravenoosse 40 mg pantoprasooli dokumenteeritud ekvivalentsus õigustavad kasutamist mõõduka kuni raske reflüksösofagiidi, kaksteistsõrmiksoole haavandi, maohaavandi ja Zollingeri-Ellisoni sündroomi ning muude patoloogiliste hüpersekretoorsete seisundite raviks.

Inimravimite komitee märkis, et kõik näidustused on olnud varem täielikult õigustatud, ja kinnitas kolm ühtlustatud terapeutilist näidustust 40 mg intravenoosse ravimvormi jaoks.

Lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Pantoprasooli 20 mg gastroresistentsete tabletid

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepaneku ja kinnitas selle lõigu ühtlustatud sõnastuse. Võeti teadmiseks, et ravimi võtmine koos toiduga ei mõjutanud kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC) ega maksimaalset kontsentratsiooni (C_{max}) seerumis, kuid võib suurendada ravimi toime alguse viiteaeg. Juhised ühtlustati selles osas, et tablette ei tohi närida ega purustada ning tuleb neelata tervelt koos väheses veega 1 tund enne sööki.

Arutati pikaajalise ravi ohutust ja seda kinnitavad andmed, mis olid kogutud pärast tootele esmakordse müügiloa andmist.

2- kuni 4-nädalase ravi tulemusena sümptomid tavaliselt nõrgenevad ja kui sellest ei piisa, saavutatakse sümptomite leevenemine 12-aastastel ja vanematel patsientidel järgmise 4 nädala jooksul. Kui sümptomite leevenemine on saavutatud, saab taastuvate sümptomite piiramiseks kasutada vajaduse korral manustamisrežiimi annuses 20 mg üks kord ööpäevas.

Leiti, et pikaajalist ravi saavaid patsiente peab jälgima regulaarselt, eelkõige kui ravieaeg ületab 1 aastat. Protiumi ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel, sest ohutuse ja efektiivsuse andmed selle vanuserühma kohta on piiratud.

Seoses raviga „vajaduse korral“ näitavad andmed, et pantoprasool ööpäevases annuses 20 mg 4 nädala jooksul on efektiivne ja ohutu kerge gastroösofageaalse reflukshaiguse ja sellega seotud sümptomite ravis ning ravi kestuse pikendamine 8 nädalani suurendas kumulatiivset paranemist. Inimravimite komitee leidis, et ravi „vajaduse korral“ on sümptomaatilise gastroösofageaalse reflukshaiguse sobiv ravivõimalus.

Seoses eripopulatsioonidega märkis inimravimite komitee, et maksapuudulikkusega patsientide jaoks on olemas spetsiifiline teave maksaensüümide jälgimise ja ravi katkestamise kohta, ning leidis, et ööpäevast 20 mg pantoprasooli annust ei tohi ületada. Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks neerupuudulikkusega patsientidel ega eakatel patsientidel, sest pantoprasooli peamine eliminatsioonitee on hepaatiline. Seega mõjutavad neerutalitlushäired pantoprasooli eliminatsiooni minimaalselt ning väärtuste AUC ja C_{max} vähest suurenemist eakatel patsientidel võrreldes nooremate vabatahtlikega ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Pantoprasooli 40 mg gastroresistentsed tabletid

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepaneku ja kinnitas selle lõigu ühtlustatud sõnastuse. Tablettide soovitatav manustamisviis ühtlustati 20 mg ravimvormi omaga. Annus, raviskeem ja ravi kestus vastavad kliinilisele praktikale. Ekspertarvamused prootonpumba inhibiitorite annustamise kohta kaks korda ööpäevas sümptomite leevendamise parandamiseks ösofageaalse gastroösofageaalse reflukshaiguse sündroomiga patsientidel, kelle vastus ravile üks kord ööpäevas ei ole rahuldav, on üksmeelsed. Esitatud metaanalüüsid ja kontrollitud kliinilised uuringud toetavad *H. pylori* likvideerimiseks kavandatud kombinatsioonide efektiivsust, kuid liikmesriikide vahel esinevad suured lahknevused. Euroopas kasutatakse *H. pylori* hävitamiseks laialdaselt klaritromütsiini, metronidasooli, tinidasooli ja amoksitsilliini, kuid antimikrobiaalse resistentsuse esinemine *H. pylori* infektsiooni korral varieerub regiooni ning lokaalsetel resistentsuse esinemissagedustel põhinevad muud antibiootikumid võivad parandada bakterist vabanemist. Samuti vaieldakse kõige efektiivsema ravi kestuse üle, sest Euroopa ravijuhised on vastuolus uute uuringutega, mis võivad peegeldada erinevat resistentsuse taset uuritud populatsioonides. Praegusel hetkel on 7-päevane kolmikravi siiski asjakohane ja kulutõhusa kestusega ravi. Inimravimite komitee leidis, et optimaalne kestus on üks nädal ja individuaalsetel juhtudel võib soovitada veel üht 7-päevast ravikuuri. „Ametlikele kasutuskohas kehtivatele ravijuhistele“ viitava tekstiga nõustatakse, sest see võimaldab muude antibiootikumide lisamist kõiki eri riikides kasutatavaid antibiootikume nimetamata.

Kliiniliste uuringute kättesaadavate andmete alusel peeti õigustatuks ühtlustatud annustamisjuhiseid monoterapia jaoks, kui kombineeritud ravi ei ole võimalik, samuti Zollingeri-Ellisoni sündroomi ja muude patoloogiliste hüpersekretoorsete seisundite raviks. Kooskõlas 20 mg gastroresistentsete tablettide hindamisega ei soovitata Protiumi alla 12-aastastele lastele. Inimravimite komitee teatas samuti, et 20 mg pantoprasooli ööpäevast annust ei tohi ületada raske maksapuudulikkusega

patsientidel. Neerutalitluse häirega patsientidel ei ole annuse kohandamist vaja, sest pantoprasooli peamine eliminatsioonitee on hepaatiline, mistõttu neerutalitlushäired mõjutavad eliminatsiooni minimaalselt.

Protiumi ei tohi kasutada *H. pylori* kombineeritud ravis neerutalitluse häire või mõõduka kuni raske maksatalitluse häirega patsientidel, sest puuduvad andmed efektiivsuse ja ohutuse kohta nendel patsientidel kombineeritud ravi korral. Eakatel patsientidel ja kerge maksapuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Pantoprasool 40 mg i.v.

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepaneku ja kinnitas selle lõigu ühtlustatud sõnastuse. Olemasolevate andmete alusel suukaudse 40 mg pantoprasooli kohta ning intravenoosse 40 mg pantoprasooli farmakodünaamilise ja terapeutilise ekvivalentsuse kohta on annus ja raviskeem näidustuste korral sobivad. Kogemus lastel on piiratud ja seetõttu ei soovitata Protium i.v. 40 mg süstelahuse pulbrit kasutada alla 18-aastastel patsientidel enne sellekohaste uute andmete ilmumist. Lõiku 4.2 lisati annustamissoovitused eripopulatsioonide jaoks. Maksapuudulikkusega patsientidele soovitatakse maksimaalseks ööpäevaseks annuseks 20 mg, kuigi toetada ei saa väljapakutud annustamist 40 mg üle päeva, sest selle efektiivsuse andmed puuduvad.

Lõik 4.3 Vastunäidustused

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepaneku ja kinnitas ühtlustatud sõnastuse pantoprasooli 20 mg tablettide jaoks. Konkreetselt on koostoime atasanaviiri ja muude prootonpumba inhibiitorite vahel viidud lõikudesse 4.4 ja 4.5. Kirjanduse andmetel on selline koostoime olemas ja seotud mao pH muutustega, mis võivad viia atasanaviiri ja muude pH-st sõltuva imendumisega HIV ravimite biosaadavuse vähenemiseni. Seda saab siiski vältida ja seega ei ole vastunäidustus kohane. Atasanaviiri manustamist koos prootonpumba inhibiitoritega ei soovitata ning kui atasanaviiri ja prootonpumba inhibiitori kombinatsiooni peetakse vältimatuks, soovitatakse tähelepanelikku kliinilist jälgimist ning prootonpumba inhibiitorite suurte annuste vältimist. Lõigus 4.5 väidetakse, et atasanaviiri ja teiste pH-st sõltuva imendumisega HIV-ravimite manustamine koos prootonpumba inhibiitoritega põhjustab olulist nende HIV-ravimite biosaadavuse vähenemist ning võib mõjutada nende efektiivsust. Inimravimite komitee ei pidanud õigustatuks 20 mg pantoprasooli vastunäidustatust maksapuudulikkusega patsientidele.

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepaneku ja kinnitas ühtlustatud sõnastuse pantoprasooli 40 mg tablettide jaoks. Pantoprasooli annust võib olla vaja vähendada raske maksapuudulikkusega patsientidel ja maksaensüüme tuleb ravi ajal pantoprasooliga jälgida regulaarselt. Et väikese pantoprasooliannuse (20 mg) efektiivsust *H. pylori* kolmikravis ei ole uuritud, peetakse Protiumi kasutamist vastunäidustatuks ja neile patsientidele ei tohi manustada selle infektsiooni likvideerimiseks (40 mg kaks korda ööpäevas) vajalikku annust. Riski vähendamiseks selles populatsioonis viidi see väide lõiku 4.2. Seoses ülitundlikkuse ja samaaegse atasanaviiri kasutamisega kehtivad 20 mg tablette puudutavad kommentaarid.

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepaneku ja kinnitas ühtlustatud sõnastuse pantoprasooli 40 mg i.v. ravimvormi jaoks, konkreetselt seoses ülitundlikkusega toimeaine või ravimi mis tahes abiaine suhtes. Seoses ülitundlikkuse ja samaaegse atasanaviiri kasutamisega kehtivad 20 mg tablette puudutavad kommentaarid.

Lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepaneku selle lõigu osas. Väidet gastrointestinaalinfektsioonide võimaliku sagenemise kohta kinnitab juhu-kontrolli uuring, mis võrdles gastroenteriidi episoodiga 6414 patsienti 50 000 tervest inimesest koosneva kontrollrühmaga ja näitas, et prootonpumba inhibiitorite kasutamine on seotud bakteriaalse gastroenteriidi suurenenud riskiga sõltumata ravi kestusest. Prootonpumba inhibiitorite annuse kahekordistamine suurendas veelgi gastroenteriidi riski ning kõige sagedamad põhjustajad olid *Campylobacter* ja *Salmonella*.

Inimravimite komitee märkis samuti, et avaldatud kirjandus prootonpumba inhibiitorite ja klopidoogreeli samaaegse kasutamise kohta viitab sellele, et klopidoogreel võib olla prootonpumba inhibiitoreid saavatel patsientidel vähem efektiivne, ja nõudis müügiloa hoidjalt selle võimaliku koostoime arutamist. Müügiloa hoidja arutas samaaegset prootonpumba inhibiitorite ja klopidoogreeli kasutamist, märkides suundumust võimaliku kliinilise koostoime suunas prootonpumba inhibiitorite ja klopidoogreeli vahel. Epidemioloogilisi uuringuid peeti siiski vasturääkivaiks ja heterogeenseteks ning kliinilised farmakodünaamika/farmakokineetika uuringud ei näidanud klopidoogreeli antitrombotsütaarse toime mis tahes mõju konkreetset pantoprasoolile, mis oli julgustav. Inimravimite komitee palus selles küsimuses arvamust efektiivsuse töörühma kardiovaskulaarsete haiguste alarühmalt (EWP-CVS). EWP-CVS leidis, et puuduvad andmed, mis toetaksid pantoprasooli ja klopidoogreeli vahelist koostoimet. Sel põhjusel otsustas inimravimite komitee, et seda koostoimet puudutav väide on õigustamatu. Lõpptulemusena kinnitas inimravimite komitee lõigu 4.4 ühtlustatud sõnastuse.

Konkreetset 20 mg tablettide jaoks lisati lause, mis soovib pikaajalist ravi saavaid patsiente jälgida regulaarselt, eelkõige kui raviage ületab 1 aastat. Lisati hoiatused seoses NSAID-ravimite põhjustatavate mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavandite ennetamisega. Konkreetset 40 mg tablettide jaoks lisati teave seoses Zollingeri-Ellisoni sündroomi ja muude patoloogiliste hüpersekretoorsete seisunditega patsientide kohta ning eemaldati lause „refluksösofagiidi diagnoos tuleb kinnitada endoskoopia abil“, sest seda meetodit kliinilises praktikas enam ei kasutata. Lisati hoiatused seoses NSAID-ravimite põhjustatavate mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavandite ennetamisega ning säilitati lause maksapuudulikkusega patsientide kohta.

Lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepaneku ja kinnitas selle lõigu ühtlustatud sõnastuse. Konkreetset kinnitati metaboolse tee kirjeldus, mis peegeldab adekvaatselt teadaolevaid andmeid pantoprasooli metabolismi kohta, ja tekst antibiootikumide koostoimete kohta. Levonorgestreeli ja etinüülöstradioli konkreetne mainimine on õigustatud, sest üldist ekstrapoleerimist kogu suukaudsete kontratseptiivide rühmale ei saa teha. Teadaoleva CYP 3A4 või CYP 2C19 osalusega ravimite (nagu karbamasepiin, diasepaam, glibenklamiid ja nifedipiin) lisamine on õigustatud. Diklofenaki, naprokseeni ja piroksikaami lisamine on õigustatud nende soovitatava koosmääramisega NSAID-ravimitega seotud haavandite ennetamise näidustuse kohaselt ja neid mainitakse eraldi. Kofeiini ja etanooli eraldi lisamine on õigustatud nende laialdase kasutamise tõttu.

Lõik 4.6 Rasedus ja imetamine

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepaneku ja kinnitas selle lõigu ühtlustatud sõnastuse, mis kehtib kõigi Protiumi ravimvormide kohta. Kuigi üks mitmekeskuseline uuring viitab, et prootonpumba inhibiitorite kasutamine raseduse esimese trimestri ajal ei ole seotud suurenenud teratogeense riskiga, on kliiniline kogemus raseduse ajal piiratud. Sel põhjusel tohib pantoprasooli kasutada ainult siis, kui kasulikkus ületab võimaliku riski. Sama kehtib imetamisperioodi kohta. Välja arvatud üks juhtumi kirjeldus, mis viitas kergele mõjule imikule, puuduvad edasised kliinilised kogemused. Lõigus 4.6 öeldakse nüüd: „*Otsus imetamise jätkamise või mittejätkamise kohta või Protiumiga ravi jätkamise või katkestamise kohta tuleb teha imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele arvesse võttes.*“

Lõik 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepaneku ja kinnitas selle lõigu ühtlustatud sõnastuse, mis kehtib kõigi Protiumi ravimvormide kohta. Et müügiloa hoidja esitas uuringu, mis oli läbi viidud teabe andmiseks seoses pantoprasooli toimega autojuhtimise ja masinate kasutamise sutlikkusele, öeldakse nüüd lõigus 4.7: „*Võivad esineda kõrvalnähud, nagu peapööritus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Nende esinemisel ei tohi patsiendid juhtida autot ega töötada masinatega.*“

Lõik 4.8 Kõrvaltoimed

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepaneku ja kinnitas selle lõigu ühtlustatud sõnastuse, mis kehtib kõigi Protiumi ravimvormide kohta. Üldist sageduste klassifitseerimise teksti ja turustamisjärgseid kõrvalnähte täpsustati ning täpsustati mitme sündmuste sagedust. Konkreetselt lisati kõrvalnähtude loetellu günekomastia. Vaadati üle meetod ja statistiline lähenemise koos esitatud andmetega ning inimravimite komitee leidis, et hinnanguline sagedus on asjakohane.

Lõik 4.9 Üleannustamine

Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepaneku ja kinnitas selle lõigu ühtlustatud sõnastuse. Konkreetselt ei ole üleannustamisega seoses oodata konkreetseid riske ja müügiloa hoidja tsiteeris mitmeid uuringuid, mis näitasid, et üksikpatsiendid on aastate jooksul hästi talunud nii suukaudseid annuseid 120 mg ööpäevas ja isegi kuni 320 mg päevas kui ka intravenoosset annust 240 mg.

Lõik 5 Farmakoloogilised omadused

Inimravimite komitee kinnitas kõigi 5. lõigu jaotiste ühtlustatud sõnastuse. Konkreetselt ühtlustati tekst, mis puudutas üldist farmakokineetikat, biosaadavust, omadusi patsientide või erirühmade ning laste puhul. Lõigus 6.6 kinnitati intravenoosse ravimvormi tekst üksikasjaliku teabega lahuse valmistamise ja eriliste ettevaatusabinõude kohta.

Keemia, tootmise ja kontrolli andmete ühtlustamine

Müügiloa hoidja esitas mooduli 2.3 pantropasooli 20 mg ja 40 mg gastroresistentsete tablettide kohta seisuga märts 2009 ja pantoprasooli süstelahuse pulbri kohta seisuga detsember 2008 ning 3. mooduli pantropasooli 20 mg ja 40 mg gastroresistentsete tablettide kohta ning pantoprasooli süstelahuse pulbri kohta seisuga aprill 2009. Toimeaine toimik ühtlustati ja inimravimite komitee võttis teadmiseks Euroopa Farmakopöa (Ph. Eur.) monograafia andmed. Inimravimite komitee pidas ravimit puudutavat üldteavet vastuvõetavaks. Üldiselt peeti struktuuri selgitust, partiide kontrollimist, omadusi ja stabiilsuse katseid vastuvõetavateks. Samuti ühtlustati ravimi (gastroresistentsete tablettide) toimik. Tablettide iseloomustust, abiaainete vastavust Euroopa Farmakopöa nõuetele, lahustuvusomadusi, värvainete, mehaanilise tugevuse ja lisandite katseid, võrdlusainete analüüsi sertifikaate ning pakendeid ja mahuteid peeti üldiselt vastuvõetavateks. Ühtlustati ka ravimi (süstelahuse pulber) toimik. Farmatseutilist väljatootamist, tootjate ja nende tegevuse kirjeldust, pakendeid ja mahuteid, kasutatud abiaineid, väljalasketingimusi, analüüsi madalamat piiri ravimi kõlblikkusaja omadustes, seonduvate ainete lisamist, maksimaalse puhtuse katset, toimeaine ning sellega seotud ainete viitestandardeid ja ravimi stabiilsust peeti üldiselt vastuvõetavateks.

1. mooduli osas peeti esitatud olemasolevaid kõigi tootjate müügilube Euroopa Liidu riikides ja Euroopa Liidu inspektoraatide heade tootmistavade (GMP) sertifikaate ravimitootjatele Euroopa Liidu välistes riikides koos tootja kvalifitseeritud isikute (QP) deklaratsioonidega ravimi väljalaskeks Euroopa Liidus vastuvõetavateks. Kokkuvõttes oli esitatud teave üldiselt asjakohane; siiski tuvastati mõni lahendamata väike vasturääkivus. Inimravimite komitee on arvamisel, et kohustus nende vasturääkivuste lahendamiseks on piisav ja haldustegevuse vähendamiseks pakutakse välja tavapärane 1-aastane tähtaeg pärast Euroopa Komisjoni otsuse avaldamist kõigi vastuste dokumentide esitamiseks ühe andmepakmena (vt IV lisa).

Lõpptulemusena viis inimravimite komitee ühtlustamismenetlus ravimiteabe ühtlustatud komplekti vastuvõtmiseni kolme Protiumi ravimvormi kohta. Inimravimite komitee oli arvamisel, et Protiumi ja sarnaste nimetuste riski ja kasulikkuse suhet tuleb pidada soodsaks.

Kokkuvõttes kiitis inimravimite komitee heaks Protiumi ja sarnaste nimetuste järgmised näidustused.

20 mg gastroresistentsete tabletid

- Sümptomaatiline gastroösofageaalne reflukshaigus
- Refluksösofagiidi pikaajaline ravi ja relapside ennetamine

- Mitteselektiivsete mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAID-ravimite) põhjustatud mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavandite ennetamine riskirühma patsientidel, kes vajavad pidevat ravi NSAID-ravimitega (vt lõik 4.4)

40 mg gastroresistentsed tabletid

- Refluksösofagiit
- Bakteri *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infektsiooni likvideerimine koos asjakohase antibiootikumiraviga *H. pylori* ga seotud haavanditega patsientidel
- Mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavand
- Zollingeri-Ellisoni sündroom ja muud patoloogilised hüpersekretoorsed seisundid

Intravenoosse (i.v.) 40 mg süstelahuse pulber

- Refluksösofagiit
- Mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavand
- Zollingeri-Ellisoni sündroom ja muud patoloogilised hüpersekretoorsed seisundid

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, PAKENDI MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et

– esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtete, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine;

– müügiloa hoidja esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte hinnati esitatud dokumentide ja inimravimite komitees toimunud teadusliku arutelu põhjal,

soovitas inimravimite komitee muuta Protiumi ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas. Müügilubade soovitatavad tingimused on esitatud IV lisas.