

**LIITE II**

**EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET  
VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA  
PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

## TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

### TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ PROTIUM JA SEN MUITA KAUPPANIIMIÄ (KATSO LIITE I)

Protium (pantopratsoli) on protonipumpun estäjä, jota käytetään gastroesofageaalisen refluksitaudin (GERD) hoitoon. Gastroesofageaalinen refluksitauti on sairaus, jossa happojen takaisinvirtaus mahasta aiheuttaa närästystä ja ruokatorven (oesophaguksen) vaurion. Sitä käytetään myös sellaisten sairauksien hoitamiseen, joissa maha tuottaa liikaa happoa, kuten Zollinger-Ellisonin oireyhtymään. Protium toimii vähentämällä mahassa muodostuvan hapon määrää. Pantopratsolia ei ole rekisteröity Islannissa eikä Maltalla. Pantopratsoli 20 mg ja 40 mg, enterotabletit, on rekisteröity kaikissa muissa EU-maissa ja Norjassa. Valmisteella Pantopratsoli i.v., injektiokuiva-aine liuosta varten, ei ole myyntilupaa Bulgariassa, Virossa, Latviassa eikä Liettuassa. Protium oli mukana keskinäisen tunnistamisen ja hajautetun menettelyn koordinaatioryhmän (CMD(h)) laatimalla valmisteyhteenvetojen yhdenmukaistamislistalla, joka perustuu direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan 2 kohtaan sellaisena kuin se on muutettuna. Myös moduuli 3 yhdenmukaistettiin tämän menettelyn aikana yhteisymmärryksessä EMEAn kanssa.

#### **Kohta 4.1: Käyttöaiheet**

##### Pantopratsoli 20 mg enterotableteille ehdotetut käyttöaiheet:

Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan ehdotuksen. Useat lievää gastroesofageaalista refluksitautia (GERD) sairastavilla aikuisilla potilailla tehdyt tutkimukset lievän refluksitaudin ja siihen liittyvien oireiden hoidosta ovat osoittaneet, että pantopratsoli lievittää lumelääkettä ja ranitidiinia tehokkaammin keskeisimpiä GERD-oireita (närästys, hapon käänteisvirtaus, nielemiskipu) ja parantaa leesioita niitä paremmin ja että pantopratsoli on verrattavissa omepratsoliin ja lansopratsoliin oireiden lievittämistä osalta ja lievä GERD-sairautta sairastavien potilaiden parantumisen osalta. Tätä tukivat useat ohjeet, joissa suositeltiin protonipumpun estäjien käyttöä GERD-sairauden hoitoon sen vakavuuteen katsomatta. Myyntiluvan haltija teki refluksiesofagiitin pitkäaikaiseen hallintaan ja uusiutumisen estämiseen liittyvänä yhteenvedon seitsemästä tutkimuksesta, joissa tutkittiin pitkäaikaista hoitoa (6–12 kuukautta). Tutkimukset osoittivat, että pantopratsoli ylläpitää parantumista ja estää uusiutumisen lumelääkettä ja ranitidiinia paremmin. Protonipumpun estäjä (PPI) -hoidon osoitettiin vähentävän huomattavasti eroosiivisen esofagiitin uusiutumista gastroesofageaalista refluksitautia sairastavilla henkilöillä. Lisäksi PPI-hoito ylläpitoannoksella hallitsi refluksioireita lumelääkettä paremmin. Ei-eroosiivisen sairauden tapauksessa PPI-hoito osoittautui myös järkeväksi strategiaksi oireiden hallinnassa, mutta päivittäisen ylläpitohoidon rooli on epäselvempi kuin hoidon ”tarpeen mukaan”.

Ei-selektiivisten, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden aiheuttamien mahapohjukaissuolihaavojen estämiseen liittyvänä toimitettiin yhteenveto kolmesta kliinisestä tutkimuksesta, jotka osoittivat pantopratsolin olevan lumelääkettä ja misoprostolia tehokkaampi ja yhtä tehokas kuin omepratsoli. Yhteys steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ja ylempään ruoansulatuskanavan komplikaatioiden välillä katsotaan selvästi osoitetuksi, ja todisteet siitä, että happo ärsyttää NSAID-lääkkeiden aiheuttamia vaurioita, ovat riittävät perusteet tällaisten vaurioiden minimoimiselle happoja vähentämällä.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen ja olemassa olevien kliinisten todisteiden perusteella kolme yhdenmukaistettua käyttöaihetta 20 milligramman enterotableteille.

##### Pantopratsoli 40 mg enterotableteille ehdotetut käyttöaiheet:

Lääkevalmistekomitea pani merkille toimitetun satunnaistettujen kliinisten tutkimusten tulokset, jotka osoittivat, että pantopratsoli on lumelääkettä ja ranitidiinia tehokkaampi hoito potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea refluksiesofagiitti, ja paranemista indikoivien lukujen (healing rates) osalta yhtä tehokas kuin omepratsoli,esomepratsoli ja lansopratsoli 4/8 viikon ja/tai oireiden lievittämisen osalta 2/4 viikon hoidon jälkeen. On olemassa paljon tietoja, jotka tukevat ruokatorven GERD-oireista

kärsivien potilaiden hoitamista erityistä estävillä lääkkeillä. Lisäksi on olemassa runsaasti todisteita siitä, että protonipumpun estäjät ovat lääkeluokkana tehokkaampia näillä potilailla kuin H<sub>2</sub>-reseptorin antagonistit.

H. pylori -bakteerin häätämistä ja protonipumpun estäjien roolista tiedetään paljon yhdistelmänä kahden asianmukaisen antibiootin kanssa H. pylori -bakteerin häätämiseksi potilaista, joilla on peptisiä haavoja, kun tarkoituksena on tämän mikro-organismien aiheuttamien pohjukaissuoli- ja mahahaavojen uusiutumisen vähentäminen. H. pylori -infektioon liittyviä mahahaavoja voidaan nyt parantaa ja estää uusiutumasta, ja potilailla, jotka eivät ole saaneet steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä ja joilla on H. pylori -infektio, pantopratsoli ehkäisee lumelääkettä tehokkaammin peptisiä mahahaavoja sekä ylempään ruoansulatuskanavan verenvuotoa kuuden kuukauden hoidon jälkeen. Vastustuskyky antibiooteille on merkittävä hoidon epäonnistumisen syy, ja koska H. pylori -bakteerin vastustuskyvyssä esiintyy alueellista vaihtelua, paikallisiin vastustuskykyasteisiin perustuvat vaihtoehtoiset antibiootit voivat nopeuttaa häätöä. Pohjukaissuolihaavoja koskevasta toimitettiin tietoja useista satunnaistetuista tutkimuksista, joissa pantopratsolia verrattiin ranitidiiniin. Pantopratsolin paremmuus ranitidiiniin verrattuna ja vertailukelpoiset paranemisasteet kahden ja neljän viikon omepratsolihoitoon jälkeen osoitettiin. Satunnaistettu, annoksen määräämistä koskeva tutkimus osoitti tilastollisesti merkitseviä eroja 20 milligramman ja 40 milligramman annoksen välillä. Tutkimus osoitti, että pantopratsoli 40 milligramman vuorokausiannoksena on suositeltava tehokas ja turvallinen annos. Myyntiluvan haltija toimitti mahahaavaa koskevia tietoja kahdesta kliinisestä tutkimuksesta ja yhdestä meta-analyysistä. Tutkimukset osoittivat, että pantopratsoli parantaa mahahaavoja tehokkaammin kuin ranitidiini ja on verrattavissa omepratsolin tehokkuuteen. Meta-analyysi sen sijaan viittaa siihen, että potilailla, joilla on diagnosoitu mahahaava, ensisijaisen lääkehoidon pitäisi olla protonipumpun estäjä mieluummin kuin H<sub>2</sub>-antagonisti.

Myyntiluvan haltija toimitti myös Zollinger-Ellisonin oireyhtymää (ZES) ja muita patologisia liikaerityssairauksia koskevia tietoja kahdesta tutkimuksesta, joissa verrattiin pantopratsolin tehokkuutta mahahappojen erityksen vähentämisessä yhdellätoista ZES-potilaalla, jotka olivat aiemmin saaneet omepratsolia ja lansopratsolia. Pantopratsolin osoitettiin olevan erityistä estävän potentiaalinsa osalta yhtä tehokas kuin muut protonipumpun estäjät. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että protonipumpun estäjät ovat sekä tehokkaita että hyvin siedettyjä potilailla, joilla on liikaerityssairauksia. Tämän vuoksi ne ovat tällä hetkellä parhaita erityistä vähentäviä aineita, joilla voidaan hallita mahahappojen liikaeritystä. Johtopäätöksenä todetaan, että myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen ja olemassa olevien kliinisten todisteiden perusteella ehdotettujen käyttöaiheiden katsotaan olevan tarkoituksenmukaiset. Lääkevalmistekomitea ehdotti kuitenkin uutta sanamuotoa keskivaikeaa ja vaikeaa refluksiesofagiittia varten niin, että huomioon otetaan gastroesofageaalisen refluksitaudin nykyinen luokitus. Lisäksi H. pylori -bakteerin häädön käyttöaihetta yksinkertaistettiin.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi neljä yhtenäistettyä käyttöaihetta 40 milligramman enterotableteille.

#### Pantopratsoli 40 mg i.v. -valmisteelle ehdotetut käyttöaiheet:

Avoimet tutkimukset ovat osoittaneet pohjukaissuolihaavan, mahahaavan, keskivaikean ja vaikean refluksiesofagiitin osalta, että pantopratsoli 40 mg/vrk p.o. on verrattavissa teholtaan ja turvallisuudeltaan pantopratsoliin 40 mg/vrk i.v. refluksiesofagiitin parantamisessa ja että valmisteet 40 mg pantopratsoli p.o. ja i.v. vähentävät yhtä tehokkaasti mahahappojen tuotantoa. Näissä tutkimuksissa pantopratsolihoito oli hyvin siedetty ja sen hyöty-riskisuhde oli suotuisa. Zollinger-Ellisonin oireyhtymän ja muiden patologisten liikaerityssairauksien osalta tutkimukset osoittivat, että pantopratsoli 80 mg i.v. bid (kahdesti päivässä) enintään kuuden päivän ajan hallitsi mahahappoja tehokkaasti ja turvallisesti. Lisätutkimus ZES-potilailla muuttumattomalla, suun kautta otetulla PPI-hoidolla osoitti, että siirtyminen valmisteeseen pantopratsoli i.v. annoksilla 80–120 mg 8–12 tunnin välein hallitsi happojen tuotantoa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteen pantopratsoli 40 mg p.o. todistettu kliininen tehokkuus sekä valmisteiden pantopratsoli 40 mg p.o. ja pantopratsoli 40 mg i.v. dokumentoitu samanarvoisuus ovat peruste niiden käytölle keskivaikean ja vaikean refluksiesofagiitin, pohjukaissuolihaavan, mahahaavan sekä ZES- ja muiden patologisten liikaerityssairauksien hoidossa.

Lääkevalmistekomitea totesi, että kaikki käyttöaiheet ovat aiemmin olleet täysin perusteltuja, ja hyväksyi kolme yhtenäistettyä käyttöaihetta 40 milligramman laskimonsisäiselle lääkemuodolle.

#### **Kohta 4.2 – Annostus ja antotapa**

##### **Pantopratsoli 20 mg enterotabletit**

Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja hyväksyi yhdenmukaistetun tekstin tätä kohtaa varten. Todettiin, että ruoan samanaikaisella nauttiminen ei vaikuttanut AUC-arvoon eikä suurimpaan pitoisuuteen seerumissa, mutta viiveajan vaihtelevuus lisääntyy. Ohjeet, joiden mukaan tabletteja ei pidä pureskella tai murskata vaan niellä kokonaisina tunti ennen aterialla veden kera, yhtenäistettiin.

Pitkäaikaisen hoidon turvallisuudesta keskusteltiin, ja valmisteen alkuperäisen luvan myöntämisen jälkeen kerättyjä tietoja pidettiin vakuuttavina pitkäaikaisen turvallisuuden osalta.

2–4 viikon hoito riittää yleensä oireiden lievittämiseen, ja jos tämä aika ei ole riittävä, oireet lievittyvät yleensä neljän lisäviikon kuluessa 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla. Kun oireiden lievitys on saavutettu, oireiden uusiutumista voidaan hallita käyttämällä tarpeen mukaan otettavaa annostusta 20 mg kerran vuorokaudessa.

Katsottiin, että pitkäaikaisessa hoidossa olevat potilaat on pidettävä säännöllisessä seurannassa erityisesti silloin, kun hoitajakso on yli vuoden pituinen. Mitä tulee käyttöön nuorilla sekä turvallisuuden ja tehoon lapsilla, Protiumia ei suositella käytettäväksi alle 12-vuotiailla lapsilla, koska turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja tästä ikäryhmästä on rajallisesti.

Tarpeen mukaan otettavan hoidon osalta tiedot osoittavat, että pantopratsoli vuorokausiannoksella 20 mg neljän viikon ajan on tehokas ja turvallinen lievän gastroesofageaalisen refluksitaudin ja siihen liittyvien niiden hoidossa ja että hoidon keston pidentäminen kahdeksaan viikkoon tuotti kumulatiivisen lisäyksen paranemisasteessa. Lääkevalmistekomitea hyväksyi, että hoito, joka otetaan ”tarpeen mukaan”, on asianmukainen vaihtoehto gastroesofageaalisen refluksitaudin oireenmukaiseen hoitoon.

Lääkevalmistekomitea pani merkille erityispopulaatioista, että potilaiden osalta, joilla on maksan vajaatoiminta, on saatavissa erityisiä tietoja, jotka koskevat maksaentsyymien seurantaa ja hoidon keskeyttämistä, jos maksan vajaatoiminta on vaikea. Lääkevalmistekomitea katsoi, että päivittäistä 20 mg:n annosta pantopratsolia ei pidä ylittää. Annoksen muuttamisen ei katsota olevan tarpeen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, eikä iäkkäille potilaille, koska pantopratsolin ensisijainen poistumistie on maksa. Näin ollen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta pantopratsolin poistumiseen, eikä AUC- ja  $C_{max}$ -arvojen pienen lisäyksen iäkkäillä potilailla verrattuna nuorempiin vapaaehtoisiin katsota olevan kliinisesti merkityksellinen.

##### **Pantopratsoli 40 mg enterotabletit**

Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja hyväksyi yhdenmukaistetun tekstin tätä kohtaa varten. Tablettien ottamista koskeva suositus yhdenmukaistettiin 20 mg:n lääkemuodon kanssa. Hoidon annos, aikataulu ja kesto ovat kliinisten käytäntöjen mukaiset. Asiantuntijat ovat olleet lausunnoissaan yksimielisiä siitä, että protonipumpun estäjien oireiden lievittämistä voidaan parantaa suosittelemalla kahdesti vuorokaudessa otettavaa annosta potilaille, joilla on ruokatorven GERD-oireyhtymä ja joilla vaste kerran vuorokaudessa otettavaan hoitoon on epätydyttävä. Toimitettu meta-analyysi ja kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista toimitetut tiedot tukevat ehdotettujen *H. pylori* -bakteerin häätämiseen tarkoitettujen yhdistelmien tehoa, mutta jäsenvaltioiden välillä on suuria poikkeamia. Klaritromysiiniä, metronidatsolia, tinidatsolia ja amoksisilliiniä käytetään yleisesti Euroopassa *H. pylori* -bakteerin häätöön. *H. pylori* -bakteerin vastustuskyvyssä esiintyy kuitenkin alueellista vaihtelua, ja paikallisiin vastustuskykyasteisiin perustuvat vaihtoehtoiset antibiootit voivat parantaa häätöastetta. Vastaavasti tehokkaimmasta hoidon kestosta käydään keskustelua, sillä eurooppalaiset ohjeet ovat ristiriidassa uusimpien tutkimusten kanssa, joka voi olla osoitus vaihtelevista vasteasteista tutkituissa populaatioissa. Kolme seitsemän

päivän hoitojaksoa on yhä käypä ja kustannustehokas hoidon kesto. Lääkevalmistekomitea katsoi, että optimaalinen kesto on yksi viikko ja että toista seitsemän päivän kuuria voidaan suositella yksittäisissä tapauksissa. Paikalliseen viranomaisohjeeseen viittaavasta tekstistä on sovittu, koska se mahdollistaa vaihtoehtoisten antibioottien lisäämisen ilman, että kaikki kansallisesti käytettävät vaihtoehdot täytyy mainita.

Yhdenmukaistetut annostusohjeet yksittäishoitoa varten tapauksissa, joissa yhdistelmähoito ei ole mahdollinen, sekä annostus Zollinger-Ellisonin oireyhtymää ja muita patologisia liikaerityssairauksia varten katsottiin perustelluiksi kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella. 20 milligramman enterotablettien arvioinnin mukaisesti Protiumia ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille. Lääkevalmistekomitea totesi myös, että 20 milligramman päivittäistä pantopratsoliannosta ei pidä ylittää potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, koska pantopratsolin ensisijainen poistumistie on maksa, minkä vuoksi munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa hyvin vähän pantopratsolin poistumiseen.

Protiumia ei pidä käyttää yhdistelmänä *H. pylori* -bakteerin häätöhoidon kanssa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, koska tietoja ei ole saatavilla yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta näillä potilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille eikä potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta.

#### Pantopratsoli 40 mg i.v.

Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja hyväksyi yhdenmukaistetun tekstin tätä kohtaa varten. Annos ja aikataulu käyttöaiheita varten on asianmukainen valmisteesta pantopratsoli 40 mg p.o. saatavilla olevien tietojen sekä valmisteen pantopratsoli 40 mg i.v farmakodynamiikan ja hoidollisen samanarvoisuuden perusteella. Kokemukset lasten hoidosta ovat rajalliset, ja siksi Protium i.v. 40 mg injektiokuiva-ainetta liuosta varten ei suositella alle 18-vuotiaille ennen kuin enemmän tietoja on saatavilla. Kohtaan 4.2 lisättiin annossuosituksia erityispotilasryhmille. Potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, suositellaan enintään 20 milligrammaa vuorokaudessa, sillä ehdotettua annostusta 40 mg vuoroittaisina päivinä ei voi tukea, koska tehoa koskevien tietojen puutteellisuutta ei ole käsitelty vielä.

#### **Kohta 4.3 – Vasta-aiheet**

Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan pantopratsoli 20 mg -tabletteja koskevan ehdotuksen ja hyväksyi yhdenmukaistetun tekstin. Erityisesti yhteisvaikutukset atatsanaviirin ja muiden protonipumpun estäjien kanssa on siirretty kohtiin 4.4 ja 4.5. Kirjallisuus osoittaa, että tällaista yhteisvaikutusta tapahtuu ja että se liittyy mahan pH-arvon muutoksiin, jotka voivat aiheuttaa atatsanaviirin ja muiden sellaisten HIV-lääkkeiden hyötyosuuden vähenemistä, joiden imeytyminen määräytyy pH-tason mukaan. Hyötyosuuden väheneminen voidaan kuitenkin estää, joten vasta-aihe on epäasianmukainen. Atatsanaviiriä ei suositella annettavaksi yhdessä protonipumpun estäjien kanssa, ja jos atatsanaviirin ja protonipumpun estäjän yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa, ja suuria protonipumpun estäjien annoksia on vältettävä. Kohdassa 4.5 mainitaan, että atatsanaviirin ja muiden sellaisten HIV-lääkkeiden, joiden imeytyminen määräytyy pH-tason mukaan, samanaikainen käyttö protonipumpun estäjien kanssa voi aiheuttaa näiden HIV-lääkkeiden hyötyosuuden merkittävän vähenemisen ja vaikuttaa niiden tehoon. Lääkevalmistekomitea ei katsonut pantopratsoli 20 mg -valmisteen vasta-aihetta perustelluksi potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan lääkemuotoa pantopratsoli 40 mg tabletti koskevan ehdotuksen ja hyväksyi yhdenmukaistetun tekstin. Pantopratsolin annosta täytyy mahdollisesti pienentää potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja maksaentsyymejä on seurattava säännöllisesti pantopratsolihoitoa aikana. Pienen (20 mg) pantopratsoliannoksen tehoa kolmoishoidossa *H. pylori* -bakteerin häädössä ei ole tutkittu. Siksi Protiumin käytön katsotaan olevan vasta-aiheinen, eikä tämän infektion häätöön tarvittavaa annosta (40 mg kahdesti vuorokaudessa) voi antaa näille potilaille. Lauseke siirrettiin kohtaan 4.2, jotta tälle potilasjoukolle aiheutuvaa riskiä

voidaan vähentää. Huomautukset, joita esitettiin 20 milligramman tablettista yliherkkyydestä ja samanaikaisesta käytöstä atatsanaviirin kanssa, ovat edelleen voimassa.

Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan lääkemuotoa pantopratsoli 40 mg i.v. koskevan ehdotuksen ja hyväksyi yhdenmukaistetun tekstin, erityisesti kohdan, joka koskee yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. Huomautukset, joita esitettiin 20 milligramman tablettista yliherkkyydestä ja samanaikaisesta käytöstä atatsanaviirin kanssa, ovat edelleen voimassa.

#### **Kohta 4.4. – Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan ehdotuksen tätä kohtaa varten. Mainintaa ruoansulatuskanavan infektioiden mahdollisesta lisääntymisestä tukee tapauskontrollitutkimus, jossa verrattiin 6 414:ää potilasta, joilla on gastroenteriitti (GE), terveeseen 50 000 henkilön kontrolliryhmään. Tutkimus osoitti, että protonipumpun estäjien käyttöön liittyy lisääntynyt bakteerin aiheuttaman GE:n riski hoidon kestosta riippumatta. PPI-annoksen kaksinkertaistaminen lisäsi GE:n riskiä entisestään. Sairauden aiheuttajia olivat useimmiten kampylobakteeri ja salmonella. Lääkevalmistekomitea totesi myös, että protonipumpun estäjien ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä koskevassa julkaistussa kirjallisuudessa on osoitettu, että klopidogreelin teho saattaa heiketä potilailla, jotka saavat protonipumpun estäjiä. Siksi lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa käsittelemään tätä mahdollista yhteisvaikutusta. Myyntiluvan haltija käsittelee protonipumpun estäjien ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä ja havaitsi suuntauksen, joka antaa aihetta epäillä mahdollista kliinistä yhteisvaikutusta protonipumpun estäjien ja klopidogreelin välillä. Epidemiologisten tutkimusten katsottiin kuitenkin olevan ristiriitaisia ja heterogeenisiä, eikä kliinisissä farmakodynaamisissa ja farmakokineettisissä tutkimuksissa pystytty osoittamaan, että klopidogreelin verihäviöihin kohdistuvalla vaikutuksella olisi vaikutusta erityisesti pantopratsoliin. Tämä havainto oli vakuuttava. Lääkevalmistekomitea pyysi tehokkuutta käsittelevän työryhmän sydän- ja verisuonitautialaryhmän (EWP-CVS) panosta tässä asiassa. EWP-CVS:n johtopäätös oli, että todisteita pantopratsolin ja klopidogreelin yhteisvaikutuksesta ei ole. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että tätä yhteisvaikutusta koskeva maininta oli perusteeton. Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn tekstin kohtaa 4.4 varten.

Tekstiin lisättiin erityisesti 20 milligramman tabletteja koskeva maininta suosituksesta, että pitkäaikaisessa hoidossa olevat potilaat on pidettävä säännöllisessä seurannassa erityisesti silloin, kun hoitajakso on yli vuoden pituinen. Tekstiin lisättiin varoituksia, jotka liittyvät steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) aiheuttamien maha-pohjukaissuolihaavojen ehkäisemiseen. Tekstiin lisättiin erityisesti 40 milligramman tabletteja koskevana tietoa potilaista, joilla on Zollinger-Ellisonin oireyhtymä tai muita patologisia liikaerityssairauksia. Maininta "Refluksiesofagiitin diagnoosi on vahvistettava endoskopiolla" poistettiin, koska se ei ole enää kliininen käytäntö. Tekstiin lisättiin varoituksia pitkäaikaishoidosta ja steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) aiheuttamien maha-pohjukaissuolihaavojen ehkäisemisestä. Lisäksi maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskeva lauseke säilytettiin.

#### **Kohta 4.5 – Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja hyväksyi yhdenmukaistetun tekstin tätä kohtaa varten. Erityisesti hyväksyttiin aineenvaihduntareitin kuvaus, josta käy riittävän hyvin ilmi, mitä pantopratsolin aineenvaihdunnasta tiedetään, sekä antibioottien yhteisvaikutuksia koskeva teksti. Levonorgestreelin ja etyyliestradiolin erityismaininta on perusteltu, koska yleinen ulottaminen suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden koko ryhmään ei ole mahdollinen. Sellaisten aineiden lisääminen, joiden yhteys CYP 3A4- tai CYP 2C19 -entsyymeihin tunnetaan (esimerkiksi karbamatsepiini, diatsepaami, glibenklamidi ja nifedipiini), on perusteltu. Diklofenaakin, naprokseenin ja piroksikaamin lisääminen tekstiin on perusteltua, koska niitä suositellaan määrättäväksi samanaikaisesti steroideihin kuulumattomiin tulehduskipulääkkeisiin liittyvien mahahaavojen ehkäisykäyttöaiheen mukaan, ja ne mainitaan erikseen. Kofeiinin ja etanolin lisääminen erikseen on perusteltua niiden yleisen käytön vuoksi.

#### **Kohta 4.6 – Raskaus ja imetys**

Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja hyväksyi tätä kohtaa varten yhdenmukaistetun tekstin, joka on sovellettavissa Protiumin lääkeumuotoihin. Yksi monikeskustutkimus osoittaa, että protonipumpun estäjien käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ei liity lisääntynyttä teratogeenistä riskiä, mutta muutoin kliiniset kokemukset raskauden ajalta ovat rajalliset. Tämän vuoksi pantopratsolia tulee käyttää vain silloin, jos hyöty on suurempi kuin mahdollinen riski. Sama koskee imetystä. Yhden tapausraportin lisäksi, joka osoitti vähäisen imeväiselle aiheutuvan rasituksen, muita kliinisiä kokemuksia ei ole olemassa. Kohdassa 4.6 mainitaan nyt, että ”*päätettäessä imetyksen jatkamisesta/keskeyttämisestä ja Protium-hoidon jatkamisesta/keskeyttämisestä tulee ottaa huomioon imetyksen hyöty imeväiselle ja Protium-hoidon hyöty äidille*”.

#### **Kohta 4.7 – Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja hyväksyi tätä kohtaa varten yhdenmukaistetun tekstin, joka on sovellettavissa Protiumin lääkeumuotoihin. Myyntiluvan haltija toimitti tietoja tutkimuksesta, jonka tarkoituksena oli saada tietoja pantopratsolin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämän vuoksi kohdassa 4.7 mainitaan nyt seuraavaa: ”*Haittavaikutuksia, kuten huimausta ja näköhäiriöitä, saattaa esiintyä (katso kohta 4.8). Jos näitä haittavaikutuksia ilmenee, potilas ei saa ajaa autoa tai käyttää koneita.*”

#### **Kohta 4.8 – Haittavaikutukset**

Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja hyväksyi tätä kohtaa varten yhdenmukaistetun tekstin, jota voidaan soveltaa kaikkien Protiumin lääkeumotojen yhteydessä. Yleistä yleisyyden luokitusta sekä markkinoille tulon jälkeen haittavaikutuksista saatuja kokemuksia koskevaa tekstiä selvennettiin ja useiden vaikutusten yleisyyttä tarkistettiin. Erityisesti haittavaikutusten luetteloon lisättiin gynekomastia. Menetelmä ja tilastollinen lähestymistapa sekä toimitetut tiedot tarkistettiin, ja lääkevalmistekomitea katsoi arvioidun yleisyyden olevan asianmukainen.

#### **Kohta 4.9 – Yliannostus**

Lääkevalmistekomitea pani merkille myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja hyväksyi yhdenmukaistetun tekstin tätä kohtaa varten. Erityinen yliannostuksen riski ei ole todennäköinen, ja myyntiluvan haltija lainasi useita tutkimuksia, jotka osoittivat, että vuosien ajan käytetyt annokset 120 mg/d, po. ja jopa 320 mg/d, p.o. yksittäisillä potilailla ja 240 mg:n i.v. -annos olivat hyvin siedettyjä.

#### **Kohta 5 – Farmakologiset ominaisuudet**

Lääkevalmistekomitea hyväksyi yhdenmukaistetun tekstin kaikkiin kohdan 5 alakohtiin. Erityisesti yhdenmukaistettiin tekstit, jotka koskivat yleistä farmakokinetiikkaa, hyötyosuutta, ominaisuuksia potilailla/erityishenkilöryhmillä sekä ominaisuuksia potilailla/erityishenkilöryhmillä ja lapsilla. Kohtaan 6.6 lisättiin i.v.-lääkeumotoa varten teksti, jossa on yksityiskohtaisia tietoja liuoksen valmistamisesta sekä erityisiä varotoimia.

#### **CMC-tietojen yhdenmukaistaminen**

Myyntiluvan haltija toimitti maaliskuussa 2009 päivätyn pantopratsolin enterotabletteja 20 mg ja 40 mg koskevan ja joulukuussa 2008 päivätyn valmistetta pantopratsoli injektiokuiva-aine liuosta varten koskevan moduulin 2.3 sekä huhtikuussa 2009 päivätyn pantopratsolin enterotabletteja 20 mg ja 40 mg koskevan ja valmistetta pantopratsoli injektiokuiva-aine liuosta varten koskevan moduulin 3. Lääkeainetta koskeva aineisto yhdenmukaistettiin, ja lääkevalmistekomitea tarkasti Euroopan farmakopean monografian. Lääkevalmistekomitea katsoi lääkeainetta koskevien yleisten tietojen olevan hyväksyttävät. Rakenteen, erän testaamisen, määritysten ja stabiiliustestien selvityksen

katsottiin olevan yleisesti hyväksyttävä. Lääkevalmiste (enterotablettien) aineisto yhdenmukaistettiin vastaavasti. Tabletin kuvaus, apuaineiden Euroopan farmakopean vaatimusten mukaisuus, liukenemistiedot, väriaineiden testit, kuormitus ja epäpuhtaudet, viiteaineiden analyysien sertifiikatit sekä pakkaukset olivat yleisesti hyväksyttäviä. Lääkevalmiste (injektiokuiva-aine liuosta varten) aineisto yhdenmukaistettiin lopuksi. Lääkkeen kehittäminen, valmistajien ja niiden toimien kuvaus, pakkaukset, käytetyt apuaineet, vapauttamisen tiedot, lääkevalmiste kestoajan alemman koerajan määritykset, huippupuhtauskoe, lääkeaineen ja ainesosien viitestandardit sekä lääkevalmiste stabiilius katsottiin yleisesti hyväksyttäväksi.

Moduulissa 1 kaikkien lääkevalmiste valmistajien toimitetut, EU-jäsenvaltiossa hyväksytyt, voimassa olevat valmistusluvut ja EU-tarkastuslaitosten GMP-sertifiikatit lääkevalmiste EU:n ulkopuolisissa maissa valmistamista varten, sekä lääkevalmiste valmistajan QP-ilmoitus lääkevalmiste vapauttamista varten EU-maissa katsottiin hyväksyttäväksi. Toimitetut tiedot olivat yleisesti riittävät. Joitakin ratkaisemattomia, vähäisiä huolenaiheita kuitenkin havaittiin. Lääkevalmistekomitea katsoi, että lupaus ratkaista nämä huolenaiheet on riittävä, ja kaikkien vastausasiakirjojen toimittamista varten ehdotetaan yhteistä toimittamisaikaa vuoden kuluttua Euroopan komission päätöksen jälkeen, jolloin asiakirjat voidaan toimittaa yhtenä tietopakettina (katso liite IV).

Yhdenmukaistamismenettelyn myötä lääkevalmistekomitea hyväksyi yhdenmukaistetut valmisteyhteenvedot Protiumin kolmelle lääke muodolle, ja lääkevalmistekomitea katsoi Protiumin ja sen muiden kauppanimien hyöty-riskisuhteen olevan suotuisa.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavat käyttöaiheet Protiumille ja sen muille kauppanimille:

#### 20 mg enterotabletit

- gastroesofageaalinen refluksitaudin oireenmukainen hoito
- refluksiesofagiitin pitkäaikainen hoito ja sen uusiutumisen ehkäiseminen
- steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) aiheuttamien maha-pohjukaissuolihaavojen ehkäiseminen riskiryhmään kuuluvilla potilailla, jotka tarvitsevat jatkuvaa NSAID-hoitoa (katso kohta 4.4)

#### 40 mg enterotabletit

- refluksiesofagiitti
- *helicobakteeri pylorin* (*H. pylori*) häätö yhdistelmänä asianmukaisen antibioottihoidon kanssa potilailla, joilla on *H. pylori* -bakteeriin liittyviä mahahaavoja
- maha- ja pohjukaissuolihaava
- Zollinger-Ellisonin oireyhtymä ja muut patologiset liikaerityssairaudet

#### Laskimonsisäinen (i.v.) 40 mg injektiokuiva-aine liuosta varten

- refluksiesofagiitti
- maha- ja pohjukaissuolihaava
- Zollinger-Ellisonin oireyhtymä ja muut patologiset liikaerityssairaudet

### **PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

Ottaen huomioon, että

- menettelyn tarkoitus oli valmisteyhteenvedojen, myyntipäällysmarkintöjen ja pakkausselosteiden yhdenmukaistaminen

- myyntiluvan haltijan ehdottamat valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste on arvioitu toimitettujen asiakirjojen ja komiteassa käydyn keskustelun perusteella



CHMP suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste ovat Protiumia ja muita kauppanimiä (katso liite I) koskevassa liitteessä III. Myyntilupien suositellut ehdot on lueteltu liitteessä IV.