

II. MELLÉKLET

**AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ
MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A PROTIUM ÉS KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD I. MELLÉKLET) Tudományos Értékelésének Összefoglalása

A Protium (pantoprazol) egy protonpumpa gátló, amelyet a gastroesophagealis reflux betegség (GERD) kezelésére alkalmaznak. A GERD egy olyan kórállapot, amikor a gyomorsav visszafolyik, ezzel gyomorégést és a nyelőcső (oesophagus) sérülését okozva. Olyan állapotok kezelésére is alkalmazzák, amikor a gyomor túlságosan sok savat termel, például Zollinger-Ellison-szindróma esetén. A gyomorban termelődő sav mennyiségének csökkentésével hat. A pantoprazol Izlandon és Máltán nem engedélyezett. Minden más EU országban és Norvégiában engedélyezett a pantoprazol 20 mg és 40 mg gyomornedv-ellenálló tablettá. A Pantoprazol iv. por oldatos injekcióhoz Bulgáriában, Észtországban, Lettországon és Litvániában nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel. A Protium felkerült azon készítmények listájára, amelyeknek alkalmazási előírása harmonizálásra kerül; a listát a CMD(h) állította össze a hatályban lévő módosított 2001/83/EK irányelv 30. (2) cikke szerint. Az EMEA-val egyeztetve ezen eljárás keretében a 3. modul is harmonizálták.

4.1. pont: Terápiás javallatok

A pantoprazol 20 mg gyomornedv-ellenálló tablettá esetében javasolt indikációk:

A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által beadott javaslatot. Az enyhe reflux-betegség és a vele járó tünetek kezelésének vonatkozásában számos, enyhe GERD-ben szenvedő felnőtt betegek körében végzett vizsgálat kimutatta, hogy a pantoprazol a GERD fő tüneteinek (gyomorégés, savas felböfögés, nyelés közben tapasztalt fájdalom) enyhítésében és a léziók gyógyításában jobb, mint a placebo és a ranitidin, valamint az enyhe GERD-ben szenvedő betegeknek a tünetek enyhítése és a gyógyítás sebessége tekintetében hasonló, mint az omeprazol és a lansoprazol. Ezt több iránymutatás is alátámasztotta, amelyek a GERD súlyosságától függetlenül a protonpumpa-gátlókat javasolták. A reflux oesophagitis hosszú távú kezelése és megelőzése vonatkozásában a forgalomba hozatali engedély jogosultja 7 vizsgálatot összegzett a hosszú távú kezeléssel kapcsolatban (6-12 hónapos), amelyek azt mutatták, hogy a pantoprazol a gyógyulás fenntartása és a relapsus arányok tekintetében jobb, mint a placebo és a ranitidin. Az erozív oesophagitis visszaesését a GERD-ben szenvedő alanyoknál a protonpumpa gátló kezelés drasztikusan csökkentette, és a reflux tüneteit is jobban kontrollálta a fenntartó dózissal történő protonpumpa gátló kezelés, mint a placebo. A nem erozív betegség esetén a protonpumpagátló-kezelés ugyancsak ésszerű stratégiának bizonyult a tünetek kontrollálásában, de a napi fenntartó terápia szerepe kevésbé tisztázott, mint a „szükség szerinti” alkalmazás.

A nem szelektív, nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek által kiváltott gastroduodenalis fekélyek megelőzése vonatkozásában három klinikai vizsgálat összegzését nyújtották be, amelyek szerint a pantoprazol a placebónál és a mizoprosztoznál jobbnak bizonyult, az omeprazolhoz pedig hasonló hatású volt. Az NSAID-ok és a gastrointestinalis traktus felső részét érintő szövődmények jelenléte közötti összefüggés egyértelműen bizonyított, valamint az a tény, hogy a sav rontja az NSAID által okozott sérülést, igazolja azt, hogy a savtermelés csökkentésével ez a fajta károsodás minimálisra csökkenthető.

Következtetésképp, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok és a meglévő klinikai bizonyítékok alapján a CHMP három harmonizált terápiás indikációt fogadott el a 20 mg gyomornedv-ellenálló tablettá esetén.

A pantoprazol 40 mg gyomornedv-ellenálló tablettá esetében javasolt indikációk:

A CHMP tudomásul vette a benyújtott randomizált klinikai vizsgálatok eredményeit, amelyek szerint a pantoprazol terápiás szempontból jobb mint a placebo és a ranitidin a közepesen súlyos és súlyos reflux oesophagitisben szenvedő betegeknek, és a 4/8 hét utáni gyógyulási arány és/vagy a kezelés 2/4 hét utáni tünetenyhítő hatása tekintetében az omeprazollal, eszomeprazollal és a lansoprazollal egyenértékű. Rengeteg adat támasztja alá az oesophagealis GERD szindrómában szenvedő betegek gyomorsav szekréciót gátló gyógyszerekkel történő kezelését, és számos bizonyíték áll rendelkezésre

arról, hogy a protonpumpa-gátlók csoportja hatásosabb ezeknél a betegeknél, mint a H₂-receptorgátlók.

A két megfelelő antibiotikummal való kombináció a *H. pylori* elpusztítására peptikus fekélyes betegeknél a mikroorganizmus által okozott duodenalis és gyomorfekély kiújulásának megelőzésére indikáció esetén, jelentős ismeretekkel rendelkezünk a *H. Pylori* fertőzés és a protonpumpa-gátlók szerepe tekintetében. Jelenleg a *H. Pylori* fertőzéssel összefüggő fertőzések jól gyógyíthatóak, illetve kiújulásuk megelőzhető az NSAID-okat nem kapott, *H. Pylori* fertőzésben szenvedő betegeknél, és a pantoprazol a placebónál jobbnak bizonyult a peptikus fekély és a gastrointestinalis traktus felső szakaszát érintő vérzések megelőzésében, 6 hónapos kezelés után. A kezelés sikertelenségének fő oka az antibiotikum rezisztencia, és mivel a *H. pylori* rezisztenciája területenként eltérő, a helyi rezisztencia arányok alapján más antibiotikumok alkalmazása javíthatja a kezelés hatásosságát. A duodenalis fekély esetében több randomizált vizsgálat adatait nyújtották be, amelyek a pantoprazolt és a ranitidint hasonlították össze. Igazolódott, hogy a pantoprazol jobb, mint a ranitidin, illetve az omeprazollal összevetve hasonló gyógyulási arányok mutatkoztak kettő és négyhetes kezelés után. Egy randomizált, dóziskereső vizsgálat szerint statisztikailag szignifikáns különbség van a 20 mg-os és a 40 mg-os tabletták között; eszerint a pantoprazol hatásos és biztonságos adagja a napi 40 mg dózis. A gyomorfekély esetében két klinikai vizsgálat és egy metaanalízis adatait nyújtották be. A vizsgálatok szerint a pantoprazol a fekély kezelésére jobb, mint a ranitidin, és hasonló hatásosságú, mint az omeprazol, míg a metaanalízis arra engedett következtetni, hogy a gyomorfekéllyel diagnosztizált betegeknél az elsővonalbeli gyógyszeres kezelést lehetőleg protonpumpa gátlóval kell végezni és nem H₂-antagonistával.

Végezetül, a Zollinger-Ellison-szindróma (ZES) és más kórosan fokozott savszekrécióval járó állapotok vonatkozásában két vizsgálat adatait nyújtották be; a vizsgálatokban a pantoprazol savszekréciót csökkentő hatásosságát hasonlították össze korábban omeprazol és lansoprazol kapott, 11 Zollinger-Ellison-szindrómás betegnél. A pantoprazol a savszekréciót csökkentő hatás tekintetében a többi protonpumpa gátlóhoz hasonlóan hatásosnak bizonyult. Számos vizsgálat igazolta, hogy a protonpumpa-gátlók a savtúltengésben szenvedő betegeknél hatásosak és jól toleráltak; következésképp, jelenleg ezek az elsőként választandó savszekréciót csökkentő hatóanyagok a gyomorsav túltengés csökkentésére. Következésképp a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok és a rendelkezésre álló klinikai bizonyítékok alapján a javasolt indikációk megfelelőnek bizonyultak; a CHMP azonban más megfogalmazást javasolt a közepesen súlyos és súlyos reflux oesophagitis indikáció esetén, figyelembe véve a gastroesophageal reflux betegség jelenlegi besorolását. Emellett a *H. Pylori* fertőzés kezelésének indikációját leegyszerűsítették.

A CHMP négy harmonizált terápiás javallatot fogadott el a 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletták esetén.

A pantoprazol 40 mg iv. esetén javasolt indikációk:

A duodenalis fekély, a gyomorfekély, a közepesen súlyos és súlyos reflux oesophagitis vonatkozásában a nyílt vizsgálatok szerint a napi 40 mg szájon át alkalmazott pantoprazol hatásossága és biztonságossága hasonló a napi 40 mg iv. pantoprazoléhoz a reflux oesophagitis kezelésében, illetve a 40 mg szájon át alkalmazott és az iv. pantoprazol egyenértékűen csökkentik a gyomorsav-termelést. Ezekben a vizsgálatokban a pantoprazol kezelést jól tolerálták, és az kedvező előny-kockázat arányt mutatott. A Zollinger-Ellison-szindróma (ZES) és más kórosan fokozott savszekrécióval járó állapotok indikációiban két vizsgálat igazolta, hogy a hat napon át naponta kétszer 80 mg iv. pantoprazol hatásos és biztonságos volt a gyomorsav termelés csökkentésében. A stabil per os protonpumpa gátló kezelés alatt álló Zollinger-Ellison-szindrómás betegeknél elvégzett további vizsgálat szerint a 8-12 óránként 80-120 mg iv. pantoprazolra való átállítás megfelelően mérsékli a gyomorsav termelődést. A CHMP véleménye szerint a 40 mg per os pantoprazol igazolt klinikai hatásossága, valamint a 40 mg per os és a 40 mg iv. pantoprazol dokumentált egyenértékűsége igazolja alkalmazását a közepesen súlyos és súlyos reflux oesophagitis, duodenalis fekély, gyomorfekély, illetve a Zollinger-Ellison-szindróma és más kórosan fokozott savszekrécióval járó állapotok kezelésében.

A CHMP figyelembe vette, hogy korábban már valamennyi indikációt megerősítették, és a CHMP a 40 mg-os intravénás készítmény esetén három harmonizált terápiás indikációt fogadott el.

4.2. pont – Adagolás és alkalmazás

Pantoprazol 20 mg gyomornedv-ellenálló tabletta

A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, és elfogadta ennek a pontnak a harmonizált szövegét. Felhívták a figyelmet arra, hogy az egyidejű ételfogyasztás nincs hatással az AUC értékre és a maximális szérumszintre, de a lag-idő változékonysága megnőtt. Egységesítették az arra vonatkozó utasításokat, hogy a tablettákat nem szabad megrágni vagy összetörni, és étkezés előtt egy órával, kevés vízzel, egészben kell lenyelni.

Tárgyalták a hosszú távú kezelés biztonságosságát, és összegyűjtötték a vonatkozó adatokat, mert a készítmény eredeti engedélye a hosszú távú biztonságosság tekintetében meggyőző volt.

A 2-4 hetes kezelés általában a tünetek enyhülését okozza, és amennyiben ez az idő nem elegendő, a tünetek enyhülése általában további 4 héten belül kialakul a 12 éves vagy annál idősebb betegeknél. Amikor a tünetek megszűnnek, a kiújuló tünetek szükség szerint, naponta egyszer 20 mg gyógszer bevitelével kezelhetők.

Figyelembe vették, hogy a hosszú távú kezelés alatt álló betegeket rendszeres megfigyelés alatt kell tartani, különösen, egy évnél hosszabb kezelés esetén. Ami a serdülőkorúaknál történő alkalmazást, valamint a gyermekeknél való alkalmazás biztonságosságát és hatásosságát illeti, a Protium nem javasolt 12 évesnél fiatalabb gyermekek számára, mert e korcsoport vonatkozásában nem áll rendelkezésre elegendő adat a készítmény biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatban.

A szükség szerinti kezelés tekintetében az adatok azt igazolják, hogy a 4 héten át alkalmazott napi 20 mg pantoprazol hatásos és biztonságos az enyhe GERD, valamint az azzal járó tünetek kezelésében, valamint, hogy a kezelés 8 hétre történő meghosszabbítása az összesített gyógyulási arány növekedését eredményezte. A CHMP egyetértett abban, hogy a szükség szerinti kezelés a megfelelő opció a tünetekkel járó gastroesophagealis reflux betegség kezelésében.

A különleges betegcsoportok tekintetében a CHMP tudomásul vette, hogy májkárosodásban szenvedő betegek esetében a kísérő iratokban szerepel a májenzim szintek ellenőrzésére, illetve súlyos májkárosodás esetén a kezelés megszakítására vonatkozó információ, és arra a következtetésre jutott, hogy a napi 20 mg pantoprazol adagot nem szabad túllépni. Nem tartották szükségesnek az adag módosítását vesekárosodásban szenvedő és időskorú betegek esetén, mert a pantoprazol kiürülése elsődlegesen a májon át történik, így a pantoprazol eliminációját az elégtelen veseműködés minimális mértékben befolyásolja, és a kismértékben megnövekedett AUC és C_{max} az idős betegeknél – a fiatalabb önkéntesekhez képest– nem tekinthető klinikailag relevánsnak.

Pantoprazol 40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta

A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, és elfogadta ennek a pontnak a harmonizált szövegét. A tabletta bevitelével kapcsolatos szöveget összehangolták a 20 mg-os készítményre vonatkozó szöveggel. Az adagolás, az adagolási séma és a kezelés időtartama megfelel a klinikai gyakorlatnak. A szakértők egyhangú véleménye szerint a protonpumpa-gátlók naponta kétszeri alkalmazása javasolt az oesophagealis GERD-szindrómás betegek tüneteinek kezelésére, abban az esetben, ha a naponta egyszeri adagolás nem biztosít kielégítő eredményt. A benyújtott metaanalízisek és kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei megerősítik a javasolt *H. Pylori* eradikációs kombinációk hatásosságát, de a tagállamok között e tekintetben nagyok az eltérések. A *H. Pylori* eradikáció céljából Európában a klaritromicint, metronidazolt, tinidazolt és amoxicillint alkalmazzák elterjedten, bár, a *H. Pylori* baktériummal szembeni antibiotikum rezisztencia prevalenciája területenként eltérő, és a helyi rezisztencia arányok alapján alternatív antibiotikumok alkalmazása javíthatja az eradikáció arányait. Ehhez hasonlóan vitatott a hatásos

kezelési időtartam, mivel az európai irányelvek ellentmondásban vannak a legújabb vizsgálatokkal, ami azt jelentheti, hogy a vizsgálat betegcsoportokban különbözőek a rezisztencia arányok. Jelenleg a hétnapos hármas kombinációs kezelés továbbra is érvényes és költséghatékony kezelési időtartam. A CHMP véleménye szerint az optimális kezelési időtartam egy hét, és egyes egyedi esetekben további hét napig esetlegesen meghosszabbítható. A „hivatalos helyi útmutatóra” hivatkozó szöveg az elfogadott, mert ez lehetővé teszi az alternatív antibiotikumok alkalmazását is anélkül, hogy az egyes országokban alkalmazott alternatívákat külön-külön felsorolnák.

A klinikai vizsgálatok rendelkezésre álló adatai alapján a monoterápiára vonatkozó harmonizálható adagolási irányelvek (ahol a kombinációs terápia nem alkalmazható), a Zollinger-Ellison-szindróma és más kórosan fokozott savszekrécióval járó állapotok esetén alkalmazandó adagolás alátámasztottnak tekinthető. A 20 mg gyomornedv-ellenálló tablettával értékelésével összhangban a Protium sem javasolt 12 év alatti gyermekek számára. A CHMP azt is kijelentette, hogy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a napi 20 mg pantoprazol adagot nem szabad túllépni. Károsodott veseműködésű betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására, mert a pantoprazol eliminációja elsődlegesen a májon keresztül történik; ezért az elégtelen veseműködés az eliminációra minimális hatást fejt ki.

A Protium nem alkalmazható *H. pylori* kombinációs kezelésére közepsúlyos, ill. súlyos vesekárosodás, valamint közepesen súlyos és súlyos májelégtelenség esetén, mivel jelenleg nincsenek adatok e betegek kombinációs kezelésének hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan. Idős és enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges.

Pantoprazole 40 mg iv.

A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, és elfogadta ennek a pontnak a harmonizált szövegét. Az egyes indikációkban az adag és az adagolási séma megfelelő, a 40 mg per os pantoprazollal, valamint a 40 mg iv. pantoprazol farmakodinámiás és terápiás ekvivalenciájával kapcsolatos adatok alapján. A gyermekeknél történő alkalmazásra vonatkozóan korlátozottak a tapasztalatok, ezért a Protium 40 mg por iv. oldatos injekció nem ajánlott 18 év alatti gyermekek számára, amíg további adatok nem állnak rendelkezésre. A különleges betegcsoportokra vonatkozó adagolási javaslatokat a 4.2. pontban tüntették fel. A májkárosodásban szenvedő betegek számára csak maximum napi 20 mg javasolt, bár az ajánlott, kétnaponta 40 mg adagolási séma nem támasztható alá, mivel a hatásossági adatok hiányát nem kezelték megfelelően.

4.3. pont – Ellenjavallatok

A pantoprazol 20 mg tablettában a CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, és elfogadta a harmonizált szöveget. Különös tekintettel arra, hogy az atazanavir és más protonpumpa-gátlók közötti kölcsönhatásról szóló részt áthelyezték a 4.4. pontból a 4.5. pontba. A szakirodalom szerint ez a kölcsönhatás létezik és a gyomor pH-jával van összefüggésben, amely az csökkentheti az atazanavir biohasznosulását, valamint más olyan HIV gyógyszereket is, amelyek felszívódása pH-függő. Mivel azonban ez kezelhető, az ellenjavallat helytelen. Az atazanavir és a protonpumpa-gátlók egyidejű alkalmazása nem javasolt, és ha atazanavir és protonpumpa-gátlót is kell szednie a betegnek, szoros klinikai ellenőrzés javasolt, és a nagy dózisban alkalmazott protonpumpa-gátlók kerülendőek. A 4.5. pont szerint az atazanavir és más pH-függő felszívódású HIV gyógyszerek, valamint a protonpumpa-gátlók egyidejű alkalmazása jelentősen csökkentheti a HIV gyógyszerek biohasznosulását, és befolyásolhatja hatásosságukat. A CHMP úgy vélte, hogy nem indokolt a pantoprazol 20 mg ellenjavallata májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A pantoprazol 40 mg tablettában a CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, és elfogadta a harmonizált szöveget. A pantoprazol adagjának csökkentésére lehet szükség súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, és a pantoprazol kezelés alatt rendszeresen monitorozni kell a májenzimek szintjét. Mivel a *H. pylori* eradikációjára alkalmazott hármas kombináció esetén az alacsony dózisú pantoprazol (20 mg) hatásosságát nem vizsgálták, a Protium alkalmazása ebben az indikációban ellenjavallt, és a fertőzés kezeléséhez szükséges dózis

(naponta kétszer 40 mg) ilyen betegeknek nem adható. Az ebben a betegcsoportban előforduló kockázat csökkentése érdekében, ezt a figyelmeztetést áthelyezték a 4.2. pontba. A túlérzékenységgel és az atazanavirral való egyidejű alkalmazással kapcsolatban a 20 mg-os tablettára vonatkozó megjegyzések érvényesek.

A pantoprazol 40 mg iv. készítmény esetén a CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, és elfogadta a harmonizált szöveget, különös tekintettel a hatóanyaggal, illetve bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenységre vonatkozóan. A túlérzékenységgel és az atazanavirral való egyidejű alkalmazással kapcsolatban a 20 mg-os tablettára vonatkozó megjegyzések érvényesek.

4.4. pont – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által az erre a pontra vonatkozóan beadott javaslatot. A gastrointestinalis fertőzések lehetséges növekedésével kapcsolatos állítást egy eset-kontrollos vizsgálat támasztotta alá, amelynek során 6414 gastroenteritisben szenvedő beteget hasonlítottak össze 50000 egészséges személyből álló csoporttal, és amely azt igazolta, hogy a protonpumpa-gátlók alkalmazása, a kezelés időtartamától függetlenül, megnövelte a bakteriális gastroenteritis kockázatát. A protonpumpa-gátló adagjának megkettőzése tovább növelte a fertőzésekért leggyakrabban felelős *Campylobacter* és *Salmonella* által okozott gastroenteritis kockázatát. A CHMP ugyanakkor felhívta a figyelmet arra, hogy a protonpumpa-gátlók és klopidozról egyidejű alkalmazásával kapcsolatban publikált szakirodalom szerint a klopidozról hatásossága csökkenhet protonpumpa-gátlót szedő betegeknél, és kérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy ezt a kölcsönhatást külön tárgyalja. A forgalomba hozatali engedély jogosultja tárgyalta a protonpumpa-gátlók és klopidozról egyidejű alkalmazását, és felhívta a figyelmet annak lehetőségére, hogy a protonpumpa-gátlók és a klopidozról között klinikai kölcsönhatás jöhet létre. Az epidemiológiai vizsgálatok azonban ellentmondásosak és nem egyértelműek, a klinikai PD/PK vizsgálatok pedig nem igazolták meggyőzően azt, hogy a pantoprazol hatással lenne a klopidozról thrombocytá aggregáció gátló hatására. A CHMP a hatásossági munkacsoport cardiovascularis alcsoportjának (EWP-CVS) véleményét kérte ebben a kérdésben. Az EWP-CVS arra a következtetésre jutott, hogy nincs bizonyíték, amely alátámasztaná a pantoprazol és a klopidozról közötti kölcsönhatás meglétét. A CHMP ezért úgy döntött, hogy az ezzel a kölcsönhatással kapcsolatos megállapítás nem szükséges. Ezek alapján a CHMP elfogadta a 4.4. pont harmonizált szövegét.

Kifejezetten a 20 mg-os tablettára vonatkozóan iktattak be egy kijelentést, amely szerint a hosszú távú kezelés alatt álló betegeket javasolt rendszeresen ellenőrizni, különösen 1 évnél hosszabb kezelési időszak esetén. A dokumentumot kiegészítették az NSAID-ok okozta gastroduodenalis fekély megelőzésére vonatkozó figyelmeztetésekkel. Kifejezetten a 40 mg-os tablettára vonatkozóan, a dokumentumot a Zollinger-Ellison-szindrómás és más kórosan fokozott savszekrécióval járó állapotokban szenvedő betegekkel kapcsolatos információkkal egészítették ki, valamint „A reflux Oesophagitis diagnózisát endoszkópiával kell igazolni” részt törölték a szövegből, mert ez a klinikai gyakorlatban már nem alkalmazott. A szöveget a hosszú távú kezelésre és az NSAID-ok okozta gastroduodenalis fekély megelőzésére vonatkozó figyelmeztetésekkel egészítették ki, és megtartották a májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó kijelentést.

4.5. pont – Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, és elfogadta ennek a pontnak a harmonizált szövegét. Külön kiemelve elfogadták a metabolikus útvonal ismertetését, amely megfelelően mutatja a pantoprazol metabolizmusával kapcsolatban ismert adatokat, valamint elfogadták az antibiotikumokkal való kölcsönhatásokról szóló szöveget. A levonorgesztrél és az etinil-ösztadiol külön említését az indokolja, hogy az orális fogamzásgátlók egész csoportjára vonatkozóan nem lehet általános következtetést levonni. Indokolt azoknak a hatóanyagoknak a feltüntetése, amelyek összefüggésben vannak a CYP 3A4, illetve a CYP 2C19 izoenzimekkel (mint például karbamazepin, diazepam, glibenklamid és nifedipin). A diklofenák, a naproxen és a piroxikám

említését javasolt egyidejű felírásuk indokolja, az NSAID-ok okozta fekély megelőzése indikáció szerint, és ez külön szerepel. A koffein és etanol külön megemlítését elterjedt alkalmazásuk indokolja.

4.6. pont – Terhesség és szoptatás

A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, és elfogadta ennek a pontnak a harmonizált szövegét valamennyi Protium készítményre vonatkozóan. Bár egy multicentrikus vizsgálat szerint a protonpumpa-gátlók alkalmazása a terhesség első harmadában nem fokozta a teratoogenitás kockázatát, a terhesség idején történő alkalmazással kapcsolatosan korlátozottak a klinikai tapasztalatok. Ezért a pantoprazol csak abban az esetben alkalmazható, ha az előny meghaladja a lehetséges kockázatot. A szoptatás időszakára ugyanez vonatkozik. Egy esettanulmánytól eltekintve, amely kismértékű terhelést mutatott ki a csecsemőre nézve, nincsenek további klinikai tapasztalatok. A 4.6. pont most a következőképpen szól: *„A döntés azzal kapcsolatosan, hogy az anya folytassa-e/megszakítsa-e a szoptatást, vagy a Protium-kezelést folytassák-e/megszakítsák-e, annak figyelembe vételével kell meghozni, hogy mekkora előnnyel jár a szoptatás a gyermek számára, illetve mekkora előnyt jelent a Protium-terápia a nő számára.”*

4.7. pont – A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, és elfogadta ennek a pontnak a harmonizált szövegét valamennyi Protium készítményre vonatkozóan. Mivel a forgalomba hozatali engedély jogosultja bemutatott egy olyan vizsgálatot, amelyet kifejezetten azért végeztek el, hogy információkat gyűjtsenek arra vonatkozóan, hogy a pantoprazol hatással van-e a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre, a 4.7. pont most így szól: *„mellékhatásként szédülés és látászavarok fordulhatnak elő (lásd 4.8 pont). Ha ez előfordul, akkor a betegnek nem szabad vezetnie, illetve gépeket kezelnie.”*

4.8. pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, és elfogadta ennek a pontnak a harmonizált szövegét valamennyi Protium készítményre vonatkozóan. A gyakorisági csoportosítás általános szövegét, valamint a forgalomba hozatalt követően bejelentett mellékhatásokat tisztázták, és felülvizsgálták több esemény gyakoriságát. Külön említendő, hogy a gynaecomastia felvételre került a mellékhatások felsorolásába. A módszert és a statisztikai megközelítést, valamint a benyújtott adatokat ellenőrizték és a CHMP úgy ítélte meg, hogy a becsült gyakoriság megfelelő.

4.9. pont – Túladagolás

A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, és elfogadta ennek a pontnak a harmonizált szövegét. Külön említendő, hogy a túladagolással kapcsolatban külön kockázatok nem várhatóak, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja több olyan vizsgálatot is idézett, amelyek során napi 120 mg per os, ill. akár napi 320 mg per os éveken át történő alkalmazása egy betegnél, valamint 240 mg iv. pantoprazol jól tolerált volt.

5. pont – Farmakológiai tulajdonságok

A CHMP elfogadta az 5. pontban foglalt valamennyi alpont harmonizált szövegét. Külön említendő, hogy az általános farmakokinetika, a biohasznosulás, az egyes betegeknél/különleges betegcsoportokban mutatózó jellemzők, valamint a gyerekeknél mutatózó jellemzők szövegét harmonizálták. Az iv. készítménynél a 6.6. pontban a feloldáshoz használt oldat részletes összetételére, valamint a különleges óvintézkedésekre vonatkozó információkat elfogadták.

CMC harmonizáció

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 2009. márciusban nyújtotta be a 2.3. modult a 20 és 40 mg-os gyomornedv-ellenálló tablettára vonatkozóan, illetve 2008. decemberben a pantoprazol por oldatos injekcióhoz készítményre vonatkozóan, valamint 2009. áprilisban nyújtotta be a 3. modult a 20 és 40 mg-os gyomornedv-ellenálló tablettára és a pantoprazol por oldatos injekcióhoz készítményre vonatkozóan. A hatóanyag dossziéját harmonizálták, és a CHMP felhívta a figyelmet a Ph.Eur. monográfiájára. A CHMP a gyógyszer hatóanyagára vonatkozó általános információkat elfogadhatónak találta. Általánosságban elmondható, hogy a szerkezet leírása, a tétel tesztelése, a specifikációk és a stabilitási vizsgálatok elfogadhatóak voltak. Ehhez hasonlóan a gyógyszerkészítmény (gyomornedv-ellenálló tabletta) dossziéját is harmonizálták. A tabletta jellemzése, a segédanyagok Ph.Eur. előírásainak való megfelelése, a kioldódásra vonatkozó specifikációk, a színezőanyagokra, törékenységre és szennyezőanyagokra vonatkozó vizsgálatok, a referenciaanyagok műbizonylatai, a csomagolás és a tartályok általánosan elfogadhatónak bizonyultak. Végezetül megtörtént a gyógyszerkészítmény (por oldatos injekcióhoz) dossziéjának harmonizálása. A gyógyszerészeti fejlesztés, a gyártók és tevékenységeik ismertetése, a csomagolás és a tartályok, az alkalmazott segédanyagok, a felszabadításra vonatkozó specifikációk, az alsó mérési hatás a gyógyszerkészítmény felhasználhatósági idejének specifikációjában, a vonatkozó anyagok feltüntetése, a csúcs tisztasági teszt, a hatóanyag és az egyéb anyagok referencia standardjai, valamint a gyógyszerkészítmény stabilitása megfelelőnek bizonyultak.

Az 1. modul esetében a benyújtott hatályos gyártási engedélyek a gyógyszerek összes európai uniós gyártója vonatkozásában, az EU felügyelőségek által kiadott GMP tanúsítványok a gyógyszerek összes EU-n kívüli gyártójának vonatkozásában, valamint a, gyártó által kiadott QP nyilatkozat a a gyógyszer EU-ban történő felszabadítása vonatkozásában elfogadhatónak bizonyultak. Következésképp a benyújtott információk összességükben megfelelőek voltak; néhány kisebb probléma azonban felmerült. A CHMP véleménye szerint e problémák megoldásának felvállalása elegendő, és az adminisztratív munka csökkentése érdekében, az EK döntését követő 1 éves határidőt javasolta az összes válasz dokumentum egyetlen csomagban történő beadására (lásd IV. melléklet).

Következésképp, a harmonizációs eljárásban a CHMP elfogadta az egyes szóban forgó Protium készítmények harmonizált kísérő iratait, és a CHMP azt a véleményt alakította ki, hogy a Protium és kapcsolódó nevek előny/kockázat aránya kedvező.

Összefoglalva, a CHMP az alábbi indikációkat fogadta el a Protium és kapcsolódó nevek esetében:

20 mg gyomornedv-ellenálló tabletta

- Tünetekkel járó gastroesophagealis reflux betegség
- A reflux oesophagitis hosszú távú kezelése és kiújulásának megelőzése
- A nem szelektív nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok) által okozott gastroduodenalis fekélyek megelőzése olyan, kockázatnak kitett betegeknél, akik folyamatos NSAID kezelésre szorulnak (lásd 4.4 pont)

40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta

- Reflux oesophagitis
- A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradikációja megfelelő antibiotikus terápiával kombinálva, *H. pylori* fertőzéssel összefüggő fekélybetegeknél
- Gyomor- és nyombélfekély
- Zollinger-Ellison-szindróma és más kórosan fokozott savszekrécióval járó állapotok

Intravénás (iv.) 40 mg por oldatos injekcióhoz

- Reflux oesophagitis.
- Gyomor- és nyombélfekély
- Zollinger-Ellison-szindróma és más kórosan fokozott savszekrécióval járó állapotok

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Tekintettel arra, hogy

- a beterjesztés tárgya az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt.

- a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató felülvizsgálata a benyújtott dokumentáció alapján és a bizottság tudományos tanácskozása alapján megtörtént,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyekre vonatkozóan a alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató a Protium és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) termékismertetőjének III. mellékletében található. A forgalomba hozatali engedélyre vonatkozóan javasolt feltételek felsorolása a IV. mellékletben található.