

II PRIEDAS

**EMEA PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ
SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PAKEITIMO PAGRINDAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

PREPARATO PROTIUM IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ (ŽR. I PRIEDĄ) MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Protium (pantoprazolas) yra protonų siurblio inhibitorius ir juo gydoma gastroezofaginio reflukso liga (GERL), kuria sergantiems pacientams dėl sukeliančios skrandžio rūgšties prasideda rėmuo ir pažeidžiama stemplė. Preparatas taip pat vartojamas gydant ligas, dėl kurių skrandyje gaminama pernelyg daug rūgšties, pvz., Zollingerio-Elisono (*Zollinger-Ellison*) sindromą. Preparatas veikia mažindamas skrandyje pagaminamos rūgšties kiekį. Pantoprazolas neužregistruotas Islandijoje ir Maltoje. 20 mg ir 40 mg skrandyje neišsijusios pantoprazolo tabletės užregistruotos visose kitose ES valstybėse narėse ir Norvegijoje. Pantoprazolo intraveninio preparato (miltelių injekciniam tirpalui ruošti) rinkodaros teisės nesuteiktos Bulgarijoje, Estijoje, Latvijoje ir Lietuvoje. Vadovaujantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalimi, Protium įtrauktas į Žmonėms skirtų vaistų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h) sudaromą preparatų, kurių preparato charakteristikų santraukas reikia suderinti, sąrašą. Pritarus EMEA, šios procedūros metu suderintas iš 3 modulius.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Pateiktos svarstyti 20 mg skrandyje neišsijusių pantoprazolo tablečių indikacijos:

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) atidžiai peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą. Dėl lengvos formos reflukso ligos ir susijusių simptomų gydymo – atlikus kelis lengvos formos GERL sergančių suaugusių pacientų tyrimus, nustatyta, kad slopinant pagrindinius GERL simptomus (rėmenį, rūgšties regurgitaciją, skausmą ryjant) ir gydant pažeidimus, pantoprazolas yra pranašesnis už placebo ir ranitidiną, ir pagal rodiklius, susijusius su lengvos formos GERL sergantiems pacientams pasireiškiančių simptomų slopinimu ir gydymu, panašus į omeprazolą ir lansoprazolą. Šie duomenys patvirtinti keliomis gairėmis, pagal kurias nepaisant ligos sunkumo, sergant GERL rekomenduojama vartoti protonų siurblio inhibitorius. Dėl refliuksinio ezofagito ilgalaikio gydymo ir recidyvo profilaktikos – rinkodaros teisės turėtojas apibendrina septynis ilgalaikio (6–12 mėn. trukmės) gydymo poveikio tyrimus, kurie parodė, kad pantoprazolas yra pranašesnis už placebo ir ranitidiną, kai siekiama išsaugoti gijimo ir recidyvo rodiklius. GERL sergančius tiriamuosius gydant protonų siurblio inhibitoriais, erozinio ezofagito recidyvo atvejų skaičius gerokai sumažėjo, o taikant gydymą palaikomąją protonų siurblio inhibitorių doze, reflukso simptomai taip pat buvo geriau kontroliuojami, negu vartojant placebo. Be to, įrodyta, kad sergant ne erozinės formos liga, simptomus taip pat galima kontroliuoti protonų siurblio inhibitoriais, tačiau kasdienio palaikomojo gydymo poveikis ne toks akivaizdus, kaip preparatą vartojant „pagal poreikį“.

Dėl neselektyvių nesteroidinių priešuždegiminių vaistų sukeliama skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa profilaktikos – pateikta trijų klinikinių tyrimų santrauka, iš kurios matyti, kad pantoprazolas yra pranašesnis už placebo ir mizoprostolį ir veiksmingumu panašus į omeprazolą. Nesteroidinių priešuždegiminių vaistų ir viršutinės virškinimo trakto dalies komplikacijų ryšys plačiai pripažįstamas, o atsižvelgiant į įrodymus, kad rūgštis blogina nesteroidinių priešuždegiminių vaistų sukeliama pažeidimų būklę, galima daryti išvadą, kad tokį žalingą poveikį galima mažinti slopinant rūgšties sekreciją.

Taigi, atsižvelgdamas į rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis ir esamus klinikinius įrodymus, CHMP patvirtino tris suderintas 20 mg skrandyje neišsijusių tablečių terapines indikacijas.

Pateiktos svarstyti 40 mg skrandyje neišsijusių pantoprazolo tablečių indikacijos:

CHMP atidžiai peržiūrėjo pateiktus atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų rezultatus, kurie įrodo, kad terapiniu požiūriu pantoprazolas yra pranašesnis už placebo ir ranitidiną, gydant vidutinio sunkumo ir sunkios formos refliuksinio ezofagito sergančius pacientus, o pagal gijimo rodiklius po 4/8 savaičių ir (arba) pagal simptomų slopinimą po 2/4 gydymo savaičių yra lygiavertis omeprazolui, ezomeprazolui ir lansoprazolui. Duomenų, patvirtinančių ezofaginius GERL sindromais sergančių pacientų gydymo sekreciją slopinančiais vaistais veiksmingumą, yra labai daug, ir yra pakankamai įrodymų, kad gydant

šiuos pacientus, protonų siurblio inhibitorių klasės vaistai yra veiksmingesni, nei H2 receptorių antagonistas.

Dėl preparato skyrimo peptinėmis opomis sergantiems pacientams kartu su dviem tinkamais antibiotikais *Helicobacter pylori* išnaikinti, siekiant mažinti šio mikroorganizmo sukeliama dvylikapirštės ir skrandžio opų recidyvo atvejų skaičių – žinių apie *Helicobacter pylori* išnaikinimą ir protonų siurblio inhibitorių vaidmenį yra gausu. Šiuo metu su *Helicobacter pylori* infekcija susijusios opos išgydomos ir yra sėkmingai taikoma jų recidyvo profilaktika, ir nustatyta, kad gydant *Helicobacter pylori* užsikrėtusius pacientus, kuriems anksčiau netaikytas gydymas nesteroidiniais priešūždegiminiais vaistais, po šešių mėnesių pantoprazolas geriau, nei placebo padeda išvengti peptinės opos ir viršutinės virškinimo trakto dalies kraujavimo. Atsparumas antibiotikams yra pagrindinė nesėkmingo gydymo priežastis ir kadangi *Helicobacter pylori* atsparumas skiriasi pagal regioną, atsižvelgiant į vietos atsparumo rodiklius pasirinkti kiti antibiotikai gali padėti veiksmingiau išnaikinti šias bakterijas. Dėl dvylikapirštės žarnos opos – pateikti duomenys, gauti atlikus kelis atsitiktinės atrankos tyrimus, kurių metu pantoprazolas buvo lyginamas su ranitidinu. Nustatyta, kad po dviejų ir keturių gydymo savaitių pantoprazolas buvo pranašesnis už ranitidiną, o pagal gijimo rodiklius panašus į omeprazolą. Atlikus atsitiktinės atrankos dozių nustatymo tyrimą, nustatyti statistiškai reikšmingi 20 mg ir 40 mg pantoprazolo dozių skirtumai, kurie parodė, kad 40 mg yra rekomenduojama veiksminga ir saugi pantoprazolo paros dozė. Dėl skrandžio opos – pateikti dviejų klinikinių tyrimų ir vienos metaanalizės duomenys. Tyrimai parodė, kad pantoprazolas yra pranašesnis už ranitidiną ir panašus į omeprazolą opų gijimo požiūriu, o metaanalizė leidžia manyti, kad pacientams, kuriems diagnozuota skrandžio opa, geriau skirti pirmos eilės gydymą protonų siurblio inhibitoriais, o ne H2 antagonistu.

Dėl Zolingerio-Elisono sindromo ir kitų hipersekreciją sukeliančių ligų – pateikti duomenys, gauti atlikus du tyrimus, kurių metu buvo lyginamas pantoprazolo veiksmingumas, siekiant sumažinti skrandžio sulčių sekreciją, 11 Zolingerio-Elisono sindromu sergančių pacientų, kurie anksčiau vartojo omeprazolo ir lansoprazolo. Tyrimas parodė, kad slopindamas sekreciją pantoprazolas buvo toks pat veiksmingas kaip ir kiti protonų siurblio inhibitoriai. Atlikus daugybę tyrimų įrodyta, kad protonų siurblio inhibitoriai yra ir veiksmingi, ir gerai toleruojami hipersekreciją sukeliančiomis ligomis sergančių pacientų; todėl šiuo metu jie yra geriausia sekreciją slopinanti priemonė skrandžio sulčių hipersekrecijai kontroliuoti. Taigi, atsižvelgiant į rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis ir esamus klinikinius įrodymus, pateiktos svarstyti indikacijos pripažintos tinkamomis; tačiau CHMP pasiūlė naują formuluotę, susijusią su vidutinio sunkumo ir sunkios formos reflüksiniu ezofagitu, atsižvelgdamas į dabartinę gastroezofaginio reflüksio ligos klasifikaciją. Be to, supaprastinta *Helicobacter pylori* išnaikinimo indikacija.

CHMP patvirtino keturias suderintas 40 mg skrandyje neirių tablečių indikacijas.

Pateiktos svarstyti 40 mg pantoprazolo intraveninio preparato indikacijos:

Dėl dvylikapirštės žarnos opos, skrandžio opos, vidutinio sunkumo ir sunkios formos reflüksinio ezofagito – atlikus atvirus tyrimus nustatyta, kad 40 mg geriamojo pantoprazolo paros dozės ir 40 mg intraveninio pantoprazolo paros dozės veiksmingumas ir saugumas panašūs gydant reflüksinį ezofagitą ir kad 40 mg geriamojo ir intraveninio pantoprazolo dozės yra lygiavertės slopinant skrandžio sulčių sekreciją. Atliekant šiuos tyrimus, pantoprazolas buvo gerai toleruojamas, o jo naudos ir rizikos santykis buvo teigiamas. Dėl Zolingerio-Elisono sindromo ir kitų hipersekreciją sukeliančių ligų – atlikus du tyrimus nustatyta, kad suleidus 80 mg pantoprazolo intraveninio preparato, skrandžio sulčių sekrecija buvo veiksmingai ir saugiai kontroliuojama iki 6 dienų. Atlikus kitą Zolingerio-Elisono sindromu sergančių pacientų, kuriems taikytas nuolatinis gydymas geriamaisiais protonų siurblio inhibitoriais, tyrimą, įrodyta, kad perėjus prie gydymo pantoprazolu intraveniniu preparatu – po 80 mg–120 mg kas 8–12 valandų – galima sėkmingai kontroliuoti rūgšties sekreciją. CHMP nusprendė, kad įrodytas 40 mg geriamojo pantoprazolo dozės klinikinis veiksmingumas ir patvirtintas 40 mg geriamojo pantoprazolo ir 40 mg intraveninio pantoprazolo dozių lygiavertiškumas pagrindžia šių preparatų vartojimą gydant vidutinio sunkumo ir sunkios formos reflüksinį ezofagitą, dvylikapirštės žarnos opą, skrandžio opą ir Zolingerio-Elisono sindromą bei kitas hipersekreciją sukeliančias ligas.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad visos indikacijos anksčiau buvo išsamiai pagrįstos ir patvirtino tris suderintas 40 mg intraveninio preparato terapines indikacijas.

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

20 mg skrandyje neirios pantoprazolo tabletės

CHMP atidžiai peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą ir patvirtino suderintą šio skyriaus tekstą. Atkreiptas dėmesys į tai, kad su maistu vartojamas preparatas neturi jokios įtakos plotui po kreive (angl. *area under curve*, AUC) ir didžiausiai preparato koncentracijai kraujo serume, tačiau padidėja laiko iki reakcijos (angl. *lag-time*) kintamumas. Suderinti nurodymai, kad tablečių negalima kramtyti ar smulkinti ir kad jas reikia nuryti likus valandai iki valgio.

Aptartas ilgalaikio gydymo saugumas, ir po preparato pradinės rinkodaros teisės suteikimo surinkti duomenys dar kartą patvirtino, kad ilgalaikis gydymas šiuo preparatu yra saugus.

Paprastai simptomai palengvėja po 2–4 gydymo savaičių, o jei to nepakanka, 12 metų ir vyresniems pacientams pasireiškiantys simptomai paprastai palengvėja per kitas 4 savaites. Palengvėjus simptomams, pasikartojančius simptomus galima kontroliuoti taikant gydymo pagal poreikį režimą – prireikus skirti 20 mg preparato kartą per parą.

Nuspręsta, kad pacientus, kuriems taikomas ilgalaikis gydymas, reikia nuolat stebėti, ypač jeigu gydymas trunka ilgiau nei vienerius metus. Dėl preparato skyrimo paaugliams ir saugumo ir veiksmingumo vaikams – preparato Protium nerekomenduojama vartoti vaikams iki 12 metų, nes apie preparato saugumą ir veiksmingumą šios amžiaus grupės pacientams surinkta nedaug duomenų.

Kalbant apie gydymą pagal poreikį, duomenys rodo, kad 4 savaites vartojama 20 mg pantoprazolo paros dozė yra veiksminga ir saugi, gydant lengvos formos GERL ir susijusius simptomus, ir kad pratęsus gydymą iki 8 savaičių, gijimo rodikliai pagerėjo. CHMP pritarė, kad gydymas pagal poreikį yra tinkamas simptominės gastroezofaginio reflukso ligos gydymo būdas.

Dėl specialių populiacijų – CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, parengta speciali informacija, susijusi su kepenų fermentų kiekiu tikrinimu ir gydymo nutraukimu, nustačius sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, ir padarė išvadą, kad negalima viršyti 20 mg pantoprazolo paros dozės. Pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, ir pagyvenusiems pacientais preparato dozės koreguoti nereikia, nes pantoprazolas iš organizmo pašalinamas daugiausiai per kepenis, taigi inkstų funkcijos sutrikimo poveikis pantoprazolo eliminacijai yra labai nedidelis, o šiek tiek didesni, nei jaunesnių savanorių, nustatyti pagyvenusių pacientų AUC ir C_{max} rodikliai nėra kliniškai reikšmingi.

40 mg skrandyje neirios pantoprazolo tabletės

CHMP atidžiai peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą ir patvirtino suderintą šio skyriaus tekstą. Rekomendacija dėl tablečių vartojimo būdo suderinta pagal 20 mg tablečių vartojimą būdą. Preparato dozė, grafikas ir gydymo trukmė neprieštarauja klinikinei praktikai. Ekspertų nuomonė vieninga – siekiant geriau slopinti ezofaginiu GERL sindromu sergantiems pacientams pasireiškiančius simptomus, jie rekomenduoja protonų siurblio inhibitorius skirti du kartus per dieną, jeigu nepakanka kartą per parą vartojamo preparato. Pateiktos metaanalizės ir kontroliuojami klinikiniai tyrimai patvirtina siūlomų derinių veiksmingumą *Helicobacter pylori* išnaikinti, tačiau skirtingose valstybėse narėse jų veiksmingumas labai skiriasi. Klaritromicinas, metronidazolas, tinidazolas ir amoksicilinas yra Europoje plačiai vartojami preparatai *Helicobacter pylori* išnaikinti, tačiau *Helicobacter pylori* atsparumas antimikrobiniais preparatams skiriasi pagal regioną ir atsižvelgiant į vietos bakterijų atsparumo lygį pasirinkti kiti antibiotikai gali padėti padidinti gydymo veiksmingumą. Taip pat aptartas veiksmingiausias gydymo laikas, kadangi europinės gairės prieštarauja naujausiems tyrimams, kurių duomenys gali patvirtinti skirtingus atsparumo rodiklius tirtose populiacijose. Šiuo metu tinkamiausiu ir ekonominiu požiūriu veiksmingiausiu tebelaikomas trigubas septynių dienų trukmės gydymas. CHMP nusprendė, kad optimali gydymo trukmė yra viena

savaite ir kad pavieniais atvejais galima rekomenduoti skirti dar vieną septynių dienų gydymo kursą. Patvirtintas tekstas, kuriame minimas „oficialus vietos vadovas“, nes taip į tekstą įtraukiama informacija apie kitus antibiotikus, neišvardijant visų kiekvienoje šalyje naudojamų vaistų.

Atsižvelgiant į turimus klinikinių tyrimų duomenis, suderintos dozavimo gairės, kai negalima taikyti gydymo kelių vaistų deriniu ir taikoma monoterapija, ir dozavimas Zolingerio-Elisono sindromu ir kitomis hipersekreciją sukeliančiomis ligomis sergantiems pacientams pripažinti pagrįstais. Remiantis 20 mg skrandyje neirių tablečių vertinimu, preparato Protium nerekomenduojama skirti vaikams iki 12 metų. CHMP taip pat nurodė, kad pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, negalima viršyti 20 mg pantoprazolo paros dozės. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nebūtina, nes pantoprazolas pašalinamas daugiausia per kepenis; todėl inkstų funkcijos sutrikimo poveikis preparato eliminacijai labai nedidelis.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kuriems nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, preparato Protium negalima vartoti kartu su vaistais *Helicobacter pylori* išnaikinti, nes dar nesurinkta duomenų apie gydymo vaistinių preparatų deriniu veiksmingumą ir saugumą šiems pacientams. Pagyvenusiems pacientams ir pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nebūtina.

40 mg pantoprazolo intraveninis preparatas

CHMP atidžiai peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą ir patvirtino suderintą šio skyriaus tekstą. Atsižvelgiant į turimus duomenis apie 40 mg geriamąjį pantoprazolo preparatą ir 40 mg intraveninio preparato farmakodinaminį ir terapinį lygiavertiškumą, preparato dozė ir grafikas pagal indikacijas yra tinkamas. Patirties vaikų gydymo šiuo preparatu srityje yra nedaug, todėl Protium i.v. 40 mg miltelių injekciniam tirpalui ruošti nerekomenduojama vartoti pacientams iki 18 metų, kol nebus gauta daugiau duomenų. Rekomendacijos dėl preparato dozavimo specialioms populiacijoms įtrauktos į 4.2 skyrių. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, rekomenduojama tik 20 mg didžiausia paros dozė, nors pasiūlytos dozės – po 40 mg kas antrą dieną – negalima patvirtinti, nes neišspręstas nepakankamų veiksmingumo duomenų klausimas.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Dėl 20 mg pantoprazolo tablečių, CHMP atidžiai peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą ir patvirtino suderintą tekstą. Visų pirma informacija apie atazanaviro ir kitų protonų siurblio inhibitorių sąveiką perkelta į 4.4 ir 4.5 skyrius. Literatūroje skelbiami duomenys patvirtina šią sąveiką ir tai, kad ji yra susijusi su skrandžio rūgštingumo pokyčiais, dėl kurių gali sumažėti atazanaviro ir kitų vaistų nuo ŽIV (jų absorbcija priklauso su rūgštingumo) biologinis prieinamumas. Bet, kadangi šią problemą galima išspręsti, šiuo atveju kontraindikacija netinkama. Kartu skirti atazanavirą ir protonų siurblio inhibitorius nerekomenduojama, bet jeigu nusprendžiama, kad atazanavirą būtina skirti kartu su protonų siurblio inhibitoriumi, rekomenduojama atidžiai stebėti pacientą ir neskirti didelių protonų siurblio inhibitorių dozių. 4.5 skyriuje teigiama, kad atazanavirą ir kitus vaistus nuo ŽIV, kurių absorbcija priklauso nuo rūgštingumo, skiriant kartu su protonų siurblio inhibitoriais, gali gerokai sumažėti šių vaistų nuo ŽIV biologinis prieinamumas, o tai gali paveikti jų veiksmingumą. CHMP nusprendė, kad siūlymas nurodyti kepenų funkcijos sutrikimą kaip 20 mg pantoprazolo tablečių kontraindikaciją nepagrįstas.

Dėl 40 mg pantoprazolo tablečių – CHMP atidžiai peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą ir patvirtino suderintą tekstą. Pantoprazolo dozę gali tekti mažinti pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, o gydymo pantoprazolu metu reikia nuolat tikrinti kepenų fermentų koncentraciją. Kadangi nedidelės (20 mg) pantoprazolo dozės veiksmingumas, taikant trigubą terapiją *Helicobacter pylori* išnaikinti, neištirtas, vartoti preparatą Protium ir skirti šiai infekcijai išgyti būtina dozė (40 mg du kartus per dieną) šiems pacientams negalima. Siekiant sumažinti šiai populiacijai kylantį pavojų, šis sakinytis perkeltas į 4.2 skyrių. Dėl padidėjusio jautrumo ir vartojimo kartu su atazanaviru – reikia paisyti su 20 mg tablečių vartojimu susijusių pastabų.

Dėl 40 mg pantoprazolo intraveninio preparato – CHMP atidžiai peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą ir patvirtino suderintą tekstą, visų pirma dėl padidėjusio jautrumo veikliajai medžiagai ar bet kuriai kitai sudedamajai daliai. Dėl padidėjusio jautrumo ir vartojimo kartu su atazanaviru – reikia paisyti su 20 mg tablečių vartojimu susijusių pastabų.

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

CHMP atidžiai peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą dėl šio skyriaus. Teiginys apie galimą virškinimo trakto infekcijų atvejų skaičiaus padidėjimą patvirtintas pavienių atvejų kontroliuojamu tyrimu, kurio metu 6 414 pacientai, kuriems nustatytas gastroenterito epizodas, buvo lyginami su 50 000 sveikų tiriamųjų kontroline grupe ir kuris parodė, kad nepaisant gydymo trukmės protonų siurblio inhibitorių vartojimas susijęs su padidėjusia bakterinio gastroenterito rizika. Nustatyta, kad padvigubinus protonų siurblio inhibitorių dozę, gastroenterito, kurį dažniausiai sukelia *Campylobacter* ir *Salmonella* bakterijos, rizika dar labiau padidėjo. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad atsižvelgiant į publikuotą literatūrą apie tuo pačiu metu vartojamus protonų siurblio inhibitorius ir klopidoogrelį, galima teigti, kad klopidoogrelis gali būti mažiau veiksmingas pacientams, kurie vartoja protonų siurblio inhibitorius, ir paprašė rinkodaros teisės turėtojo aptarti galimą šių preparatų sąveiką. Rinkodaros teisės turėtojas aptarė protonų siurblio inhibitorių ir klopidoogrelio vartojimą tuo pačiu metu, atkreipdamas dėmesį į galimą klinikinę protonų siurblio inhibitorių ir klopidoogrelio sąveiką. Tačiau epidemiologinių tyrimų duomenys pripažinti prieštariniais ir nevienalyčiais, o klinikiniai farmakodinamikos ir farmakokinetikos tyrimai neįrodė klopidoogrelio trombocitų skaičių mažinančio poveikio pantoprazolui, taip dar kartą patvirtindami ankstesnius duomenis. CHMP paprašė Veiksmingumo darbo grupės širdies ir kraujagyslių pogrupio (angl. *cardiovascular subgroup of the Efficacy Working Party*, EWP-CVS) pateikti nuomonę šiuo klausimu. EWP-CVS padarė išvadą, jog duomenys neįrodo pantoprazolo ir klopidoogrelio sąveikos. Todėl CHMP nusprendė, kad teiginys dėl šios sąveikos nepateisinamas. Taigi CHMP patvirtino 4.4 skyriaus suderintą tekstą.

Dėl 20 mg tablečių į tekstą įtrauktas sakiny, kuriuo rekomenduojama nuolat stebėti pacientus, kuriems taikomas ilgalaikis gydymas, ypač jeigu gydymo laikotarpis viršija vienerius metus. Tekstas papildytas įspėjimais dėl nesteroidinių priešuždegiminių vaistų sukeliama dvylikapirštės žarnos opų profilaktikos. Dėl 40 mg tablečių į skyrių įtraukta informacija, susijusi su Zolingerio-Elisono sindromu ir kitomis hipersekreciją sukeliančiomis ligomis sergančiais pacientais, ir išbrauktas sakiny „Refluksinio ezofagito diagnozė turi būti patvirtinta endoskopiniu tyrimu“, kadangi tai jau nebetaikoma klinikinėje praktikoje. Tekstas papildytas įspėjimais, susijusiais su nesteroidinių priešuždegiminių vaistų sukeliama skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų ilgalaikiu gydymu ir profilaktika, o sakiny apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, paliktas.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

CHMP atidžiai peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą ir patvirtino suderintą šio skyriaus tekstą. Visų pirma patvirtintas metabolinio kelio apibūdinimas, į kurį įtraukta visa žinoma informacija apie pantoprazolo metabolizmą, ir tekstas apie antibiotikų sąveiką. Siūlymas konkrečiai nurodyti levonorgestrelį ir etinilo estradiolį pagrįstas, kadangi duomenų negalima ekstrapoliuoti visai geriamųjų kontraceptikų grupei. Siūlymas nurodyti medžiagas, kurių metabolizme dalyvauja CYP 3A4 arba CYP 2C19 (kaip antai karbamazepiną, diazepamą, glibenklamidą ir nifedipiną), yra pagrįstas. Siūlymas tekste nurodyti medžiagas diklofenaką, naprokseną ir piroksikamą pagrįstas rekomendacija skirti šiuos preparatus kartu su pantoprazolu pagal nesteroidinių priešuždegiminių vaistų sukeliama opų profilaktikos indikaciją (ir jos išvardijamos atskirai). Siūlymas tekste atskirai nurodyti kofeiną ir etanolį pagrįstas dėl jų plataus vartojimo.

4.6 skyrius. Nėštumo ir žindymo laikotarpis

CHMP atidžiai peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą ir patvirtino suderintą šio skyriaus tekstą, kuris taikytinas visiems Protium preparatams. Nors atlikus vieną daugiacentrį tyrimą nustatyta, kad padidėjusi teratogeninė rizika nesusijusi su protonų siurblio inhibitorių vartojimu per pirmąjį nėštumo trimestrą, klinikinės patirties gydant moteris nėštumo metu nėra daug. Todėl pantoprazolą

reikia vartoti, kai nauda viršija galimą riziką. Tas pats taikytina ir žindymo laikotarpiu. Išskyrus pavienį atvejį, kai nustatytas nedidelis poveikis kūdikiui, daugiau klinikinės patirties šioje srityje nėra. 4.6 skyriuje šiuo metu nurodyta, kad „atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo preparatu Protium naudą motinai, reikia nuspręsti, ar tęsti / nutraukti žindymą, ar tęsti / nutraukti gydymą preparatu Protium“.

4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

CHMP atidžiai peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą ir patvirtino suderintą šio skyriaus tekstą, kuris taikytinas visiems Protium preparatams. Kadangi rinkodaros teisės turėtojas pateikė tyrimą, kuris atlikus gauta informacijos, susijusios su pantoprazolo poveikiu gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, 4.7 skyriuje šiuo metu nurodyta, kad „gali pasireikšti nepageidaujamos vaisto reakcijos, kaip antai galvos svaigimas ir regėjimo sutrikimai (žr. 4.8 skyrių). Nepageidaujamą poveikį pajutusiems pacientams vairuoti ar valdyti mechanizmų negalima.“

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

CHMP atidžiai peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą ir patvirtino suderintą šio skyriaus tekstą, kuris taikytinas visiems Protium preparatams. Paaškinta bendroji informacija apie nepageidaujamų reiškinių klasifikaciją pagal dažnį ir nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta po preparato pateikimo į rinką, bei persvarstytas kelių nepageidaujamų reiškinių dažnis. Visų pirma nepageidaujamų reiškinių sąrašas papildytas ginekomastija. Peržiūrėtas dažnio skaičiavimo būdas, statistinis metodas bei pateikti duomenys; CHMP nusprendė, kad nepageidaujamų reiškinių dažnis apskaičiuotas tinkamai.

4.9 skyrius. Perdozavimas

CHMP atidžiai peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymą ir patvirtino suderintą šio skyriaus tekstą. Visų pirma nebuvo numatyta jokių konkrečių pavojų, susijusių su preparato perdozavimu, o rinkodaros teisės turėtojas pacitavo kelis tyrimus, kuriuos atlikus nustatyta, kad 120 mg geriamojo preparato paros dozė ir net iki 320 mg preparato per parą dozė, kurias pavieniai pacientai vartoja keletą metų, bei 240 mg intraveninio preparato dozė yra gerai toleruojamos.

5 skyrius. Farmakologinės savybės.

CHMP patvirtino suderintą visų 5 skyriaus dalių tekstą. Būtent, suderintas tekstas apie bendrąsias farmakokinetines savybes, biologinį prieinamumą, preparato charakteristikas, jį vartojant pacientams ir specialioms tiriamųjų grupėms bei vaikams. Patvirtintas 6.6 skyriaus tekstas, kuriame pateikiama išsami informacija apie intraveninio preparato paruošimą ir specialūs reikalavimai.

Cheminės sudėties, gamybos ir kontrolės priemonių suderinimas

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė 20 ir 40 mg skrandyje neirių pantoprazolo tablečių 2009 m. kovo mėn. 2.3 modulį ir pantoprazolo miltelių injekciniam tirpalui ruošti 2008 m. gruodžio mėn. 2.3 modulį, taip pat 20 ir 40 mg skrandyje neirių pantoprazolo tablečių ir pantoprazolo miltelių injekciniam tirpalui ruošti 2009 m. balandžio mėn. 3 modulį. Veikliosios medžiagos dokumentų rinkinys buvo suderintas, ir CHMP atidžiai peržiūrėjo Europos farmakopėjos monografiją. CHMP bendrąją informaciją apie veikliąją medžiagą pripažino priimtina. Apskritai nuspręsta, kad struktūros išaiškinimas, serijos tyrimas, specifikacijos ir stabilumo tyrimai yra priimtini. Vaistinio preparato (skrandyje neirių tablečių) dokumentų rinkinys taip pat suderintas. Tablečių apibūdinimas, pagalbinių medžiagų atitiktis Europos farmakopėjos reikalavimams, ištirpinimo specifikacijos, dažomųjų medžiagų, įtempimo ir priemaišų tyrimai, referencinių medžiagų analizė pažymėjimai ir pakuotės pripažintos priimtinomis. Suderintas ir vaistinio preparato (miltelių injekciniam tirpalui ruošti) dokumentų rinkinys. Vaisto kūrimas, gamintojų ir jų veiklos apibūdinimas, pakuotės, naudotos pagalbinės medžiagos, išleidimo specifikacijos, mėginio apatinė riba vaistinio preparato tinkamumo laiko specifikacijose, susijusių medžiagų įtraukimas, didžiausios priemaišų koncentracijos tyrimas,

veikliosios medžiagos ir susijusių medžiagų pamatiniai standartai ir vaistinio preparato stabilumas pripažinti priimtinais.

Dėl 1 modulio – pateikti šiuo metu galiojančios visų vaistinių preparatų gamintojų ES šalyse gamybos licencijos, vaistinių preparatų gamintojų ES nepriklausančiose šalyse ES inspekcijų gerosios gamybos praktikos pažymėjimai bei gamintojo vaistinio preparato išleidimo ES proceso kokybės deklaracija pripažinti priimtinais. Taigi, apskritai pateikta informacija buvo tinkama; tačiau nustatyti keli ne itin reikšmingi neišspręsti rūpestį keliantys klausimai. CHMP nuomone, priiimtą pakankamas išsipareigojimas išspręsti šiuos klausimus ir, siekiant mažinti administracinio darbo apimtį, siūloma nustatyti vienerių metų nuo EK sprendimo paskelbimo bendrąjį laikotarpį, per kurį vienu dokumentų rinkiniu turi būti pateikti visi atsakymo dokumentai (žr. IV priedą).

Taigi, užbaigus suderinimo procedūrą, CHMP patvirtino suderintą trijų skirtingų Protium preparatų, kuriems taikoma ši procedūra, informacinių dokumentų rinkinį ir nusprendė, kad preparato Protium ir susijusių pavadinimų vaistų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

CHMP patvirtino tokias preparato Protium ir susijusių pavadinimų vaistų indikacijas:

20 mg skrandyje neirios tabletės

- Simptominė gastroezofaginio reflukso liga.
- Refliuksinio ezofagito ilgalaikis gydymas ir recidyvo profilaktika.
- Neselektyvių nesteroidinių priešuždegiminių vaistų sukeltų skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų profilaktika pacientams, kuriems kyla toks pavojus dėl nuolatinio gydymo nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais poreikio (žr. 4.4 skyrių).

40 mg skrandyje neirios tabletės

- Refliuksinis ezofagitas
- *Helicobacter pylori* išnaikinimas, kartu taikant gydymą antibiotikais pacientams, sergantiems *Helicobacter pylori* sukeliomomis opomis.
- Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa.
- Zolingerio-Elisono sindromas ir kitos hipersekreciją sukeliančios ligos.

Intraveninis preparatas, milteliai injekciniam tirpalui ruošti, 40 mg

- Refliuksinis ezofagitas.
- Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa.
- Zolingerio-Elisono sindromas ir kitos hipersekreciją sukeliančios ligos.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PAKEITIMO PAGRINDAS

Kadangi

- kreipimosi procedūra buvo susijusi su preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio suderinimu;

- rinkodaros teisės turėtojų pasiūlyta preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis įvertinti atsižvelgiant į pateiktus dokumentus ir komitete įvykusia mokslinė diskusija;

CHMP rekomendavo iš dalies keisti preparato Protium ir susijusių pavadinimų vaistų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis pateikti III priede, rinkodaros teises. Rekomenduojamos rinkodaros teisių sąlygos išvardytos IV priede.