

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARKĒJUMA
TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS
ZĀĻU AĢENTŪRA (EMEA)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

PROTIUM UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

Protium (pantoprazols) ir protonu sūkņu inhibitori (PSI) un to lieto gastroezofageālās atviļņa slimības (*GEAS*) ārstēšanai. Šīs slimības gadījumā skābes atvilkšana no kuņģa izraisa grēmas un barības vada bojājumu. To lieto arī lai ārstētu slimības, kuru gadījumā kuņģī veidojas pārāk daudz skābes, piemēram, Zolindžera-Elisona sindromu. Tas darbojas, samazinot kuņģī sekretētās skābes daudzumu. Pantoprazols nav reģistrēts Islandē un Maltā. Visās citās ES dalībvalstīs un Norvēģijā ir reģistrētas pantoprazola 20 mg un 40 mg zarnās šķīstošās tabletes. Pantoprazola pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai *i.v.* ievadei nav reģistrēts Bulgārijā, Igaunijā, Latvijā un Lietuvā. *Protium* bija iekļauts *CMD(h)* saskaņā ar grozītās Direktīvas Nr. 2001/83/EK 30. panta 2. punktu izveidotajā sarakstā, kurā iekļauti līdzekļi, kam nepieciešama zāļu aprakstu saskaņošana. Pēc vienošanās ar *EMA* šīs procedūras laikā saskaņoja arī 3. moduli.

4.1. apakšpunkts. Terapeitiskās indikācijas

Pantoprazola 20 mg zarnās šķīstošajām tabletēm ierosinātās indikācijas

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka izteikto ierosinājumu. Viegla atviļņa slimības un ar to saistīto simptomu ārstēšanai vairākos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar vieglu *GEAS* pierādīts, ka pantoprazols ir pārāks par placebo un ranitidīnu galveno *GEAS* simptomu (grēmu, skābes atgrūšanas, sāpju rīšanas laikā) mazināšanas un bojājumu sadziedēšanas ziņā un līdzīgs omeprazolam un lansoprazolam simptomu mazināšanas un bojājumu dziedēšanas ziņā pacientiem ar vieglu *GEAS*. To apliecināja arī vairākas vadlīnijas, iesakot lietot PSI *GEAS* gadījumā neatkarīgi no tās smaguma pakāpes. Ilgstošai atviļņa ezofagīta ārstēšanai un recidīva profilaksei reģistrācijas apliecības īpašnieks apkopoja septiņus pētījumus par ilgstošu ārstēšanu (6–12 mēneši), kas liecina, ka pantoprazols labāk nekā placebo un ranitidīns nodrošina izārstēšanu un mazina recidīvu biežumu. Pierādīts, ka ārstēšana ar PSI nozīmīgi mazina erozīva ezofagīta recidīvus pacientiem ar *GEAS*, turklāt arī atviļņa simptomus ar PSI balstdevu varēja kontrolēt labāk nekā ar placebo. Neerozīvas slimības gadījumā pierādīts, ka ārstēšana ar PSI ir pamatota stratēģija simptomu kontrolēšanai, bet ikdienas balstterapijas nozīme ir mazāk skaidra nekā zāļu lietošanai “pēc vajadzības”.

Neselektīvo nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu izraisītu kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu profilaksei tika iesniegts trīs klīnisko pētījumu kopsavilkums, kas apliecina pantoprazola pārākumu pār placebo un mizoprostolu un līdzīgu efektivitāti kā omeprazolam. Saistību starp NPL un kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas komplikācijām uzskata par labi pierādītu, un pierādījumi tam, ka skābe pastiprina NPL izraisītu bojājumu, ir pamats šāda bojājuma mazināšanai, nomācot skābes sekrēciju.

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtajiem datiem un esošajiem klīniskajiem pierādījumiem *CHMP* 20 mg zarnās šķīstošajām tabletēm apstiprināja trīs saskaņotas terapeitiskās indikācijas.

Pantoprazola 40 mg zarnās šķīstošajām tabletēm ierosinātās indikācijas

CHMP pieņēma zināšanai iesniegtos nejaušināto klīnisko pētījumu rezultātus, kas pierāda, ka pantoprazols ir terapeitiski pārāks par placebo un ranitidīnu pacientiem ar vidēji smagu un smagu atviļņa ezofagītu un līdzvērtīgs izārstēšanas ziņā pēc 4/8 nedēļām un/vai simptomu mazināšanas ziņā pēc 2/4 nedēļām ārstēšanai ar omeprazolu, esomeprazolu un lansoprazolu. Liels daudzums datu atbalsta pacientu ar *GEAS* barības vada sindromiem ārstēšanu ar sekrēciju nomācošām zālēm un ir daudz pierādījumu, ka PSI kā zāļu grupa šiem pacientiem ir efektīvāki nekā *H2* receptoru antagonisti.

Indikācijai kombinācijā ar divām piemērotām antibiotikām *H. pylori* izskaušanai pacientiem ar peptiskām čūlām ar mērķi mazināt šā mikroorganisma izraisītos divpadsmitpirkstu zarnas un kuņģa čūlu recidīvus ir daudz informācijas par *H. pylori* izskaušanu un PSI nozīmi. Pašlaik ar *H. pylori* infekciju saistītās čūlas var izārstēt un novērst to recidīvu, un ar NPL neārstētiem pacientiem ar *H. pylori* infekciju pantoprazols peptisku čūlu un kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošanu pēc

sešiem mēnešiem novērš labāk nekā placebo. Rezistence pret antibiotikām ir galvenais neveiksmīga ārstēšanas rezultāta cēlonis, un tā kā *H. pylori* rezistences sastopamība dažādos reģionos ir dažāda, alternatīvu antibiotiku lietošana atbilstoši vietējai rezistences sastopamībai var uzlabot izskaušanas pakāpi. Attiecībā uz divpadsmitpirkstu zarnas čūlu tika iesniegti dati no vairākiem nejaušīgiem pētījumiem, kuros pantoprazols salīdzināts ar ranitidīnu. Tika pierādīts pantoprazola pārākums pār ranitidīnu un līdzīgs izārstēšanas biežums kā pēc divas un četras nedēļas ilgas ārstēšanas ar omeprazolu. Nejaušīgā devas noteikšanas pētījumā konstatēja statistiski nozīmīgas atšķirības starp 20 mg un 40 mg devu, kas liecina, ka pantoprazols 40 mg dienā ir ieteicama efektīva un droša deva. Kuņģa čūlas gadījumā tika iesniegti dati no diviem klīniskiem pētījumiem un vienas metaanalīzes. Pētījumos pierādīts, ka pantoprazols ir pārāks par ranitidīnu un līdzīgs omeprazolam čūlas sadziedēšanas ziņā, bet metaanalīze liecina, ka pirmās rindas medikamentozai terapijai pacientiem, kuriem diagnosticēta kuņģa čūla, vajadzētu būt PSI, nevis *H2* antagonistam.

Zolindžera-Elisona sindromam (ZES) un citiem patoloģiskiem hipersekācijas stāvokļiem tika iesniegti dati no diviem pētījumiem, kuros salīdzināta pantoprazola efektivitāte kuņģa skābes sekrēcijas mazināšanā 11 ZES pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši omeprazolu un lansoprazolu. Pierādīts, ka pantoprazola sekrēciju nomācošā iedarbība ir tikpat efektīva kā citiem PSI. Vairākos pētījumos pierādīts, ka *PSI* ir gan efektīvi, gan labi panesami pacientiem ar hipersekācijas traucējumiem; līdz ar to tie šobrīd ir sekrēciju nomācoši izvēles līdzekļi, lai kontrolētu kuņģa skābes hipersekāciju. Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtajiem datiem un esošiem klīniskiem pierādījumiem, ierosinātās indikācijas uzskata par piemērotām; tomēr *CHMP* ierosināja jaunu formulējumu vidēji smaga un smaga atviļņa ezofagīta gadījumā, ņemot vērā spēkā esošo gastroezofageālā atviļņa slimības klasifikāciju. Vienkāršoja arī *H. pylori* izskaušanas indikāciju.

CHMP 40 mg zarnās šķīstošajām tabletēm apstiprināja četras saskaņotas terapeitiskās indikācijas.

Pantoprazola 40 mg i.v. zāļu formai ierosinātās indikācijas

Divpadsmitpirkstu zarnas čūlas, kuņģa čūlas, vidēji smaga un smaga atviļņa ezofagīta gadījumā atklātos pētījumos pierādīts, ka 40 mg pantoprazola dienā iekšķīgi atviļņa ezofagīta izārstēšanai ir tikpat efektīva un droša deva kā 40 mg pantoprazola dienā *i.v.* un ka 40 mg pantoprazola iekšķīgi un intravenozi lietojamās zāļu formas vienlīdz labi spēj nomākt kuņģa skābes izdalīšanos. Pantoprazola terapijas panesamība šajos pētījumos bija laba, un tā ieguvumu/riska attiecība bija labvēlīga.

Zolindžera-Elisona sindroma un citu patoloģisku hipersekācijas stāvokļu gadījumā divos pētījumos pierādīts, ka 80 mg pantoprazola *i.v.* divreiz dienā līdz sešām dienām ilgi bija efektīvs un drošs kuņģa skābes kontrolēšanas veids. Vēl vienā pētījumā, pacientiem ar ZES lietojot stabilu perorālu *PSI* terapiju, pierādīja, ka, pārejot uz *i.v.* terapiju ar 80–120 mg pantoprazola reizi 8–12 stundās, bija iespējams kontrolēt skābes izdalīšanos. *CHMP* uzskatīja, ka pierādītā 40 mg iekšķīgi lietota pantoprazola klīniskā efektivitāte un dokumentētā 40 mg iekšķīgi un 40 mg intravenozi lietota pantoprazola līdzvērtība pamato tā lietošanu vidēji smaga un smaga atviļņa ezofagīta, divpadsmitpirkstu zarnas čūlas, kuņģa čūlas, kā arī ZES un citu patoloģisku hipersekācijas stāvokļu ārstēšanā.

CHMP ņēma vērā, ka visas indikācijas iepriekš ir pilnībā pamatotas, un 40 mg intravenozai zāļu formai apstiprināja trīs saskaņotas terapeitiskās indikācijas.

4.2. apakšpunkts. Devas un lietošanas veids

Pantoprazola 20 mg zarnās šķīstošās tabletes

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un apstiprināja saskaņoto tekstu šim apakšpunktam. Tika atzīmēts, ka lietošana vienlaikus ar uzturu neietekmēja *AUC* un maksimālo koncentrāciju serumā, bet tas palielina aiztures laika variabilitāti. Saskaņoti norādījumi, ka tabletes nedrīkst sakost vai saspīest un ka tās jānorij veselas vienu stundu pirms maltītes, uzdzerot ūdeni.

Apsprieda jautājumu par ilgstošas ārstēšanas drošumu, un dati, kas apkopoti kopš preparāta pirmās reģistrācijas, pārlicina par ilgtermiņa drošumu.

2–4 nedēļas ilga ārstēšana parasti nodrošina simptomu izzušanu un, ja ar to nepietiek, simptomu mazināšanos 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem parasti nodrošina vēl četras terapijas nedēļas. Kad simptomi izzuduši, simptomu atkārtošanos var kontrolēt, lietojot preparātu pēc vajadzības pa 20 mg vienreiz dienā.

Uzskatīja, ka pacienti, kuriem tiek veikta ilgstoša ārstēšana, regulāri jāuzrauga, īpaši tad, ja ārstēšanas perioda ilgums pārsniedz vienu gadu. Attiecībā uz lietošanu pusaudžiem un drošumu un efektivitāti bērniem, *Protium* nav ieteicams lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam, jo informācija par drošumu un efektivitāti šajā vecuma grupā ir ierobežota.

Attiecībā uz ārstēšanu pēc vajadzības dati liecina, ka pantoprazols 20 mg dienas devā četras nedēļas ir efektīvs un drošs līdzeklis, ārstējot vieglu *GEAS* un ar to saistītos simptomus un ka ārstēšanas paildzināšana līdz astoņām nedēļām izraisīja kumulatīvā izārstēšanas biežuma palielināšanos. *CHMP* piekrita, ka ārstēšana pēc nepieciešamības ir piemērots terapijas veids simptomātiskas gastroezofageālā atvīļņa slimības gadījumā.

Attiecībā uz īpašām pacientu grupām *CHMP* ņēma vērā, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pieejama specifiska informācija par aknu enzīmu uzraudzību un ārstēšanas pārtraukšanu smagu aknu darbības traucējumu gadījumā un secināja, ka pantoprazola dienas deva nedrīkstētu pārsniegt 20 mg. Uzskata, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama, jo galvenais pantoprazola eliminācijas ceļš ir caur aknām, tādēļ nieru disfunkcija pantoprazola elimināciju ietekmē minimāli, un nelielo *AUC* un C_{max} palielināšanos gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar jaunākiem brīvprātīgiem neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Pantoprazola 40 mg zarnās šķīstošās tabletes

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un apstiprināja saskaņoto tekstu šim apakšpunktam. Ieteikumu par tablešu lietošanu saskaņoja ar 20 mg zāļu formu. Deva, ārstēšanas shēma un ilgums atbilst klīniskai praksei. Eksperti vienbalsīgi iesaka *PSI* lietošanu divreiz dienā, lai efektīvāk mazinātu simptomus pacientiem ar *GEAS* ezofageālo sindromu un neapmierinošu atbildes reakciju pret ārstēšanu vienreiz dienā. Iesnigtās metaanalīzes un kontrolētie klīniskie pētījumi atbalsta ierosinātu *H. pylori* izskaušanas kombināciju efektivitāti, bet ar lielām atšķirībām dalībvalstu vidū. Eiropā *H. pylori* izskaušanai plaši lieto klaritromicīnu, metronidazolu, tinidazolu un amoksicilīnu, bet *H. pylori* antibakteriālās rezistences sastopamība dažādos reģionos ir atšķirīga, un alternatīvas antibiotikas atbilstoši vietējiem rezistences datiem var uzlabot izskaušanas efektivitāti. Līdzīgi apspriests efektīvākais ārstēšanas ilgums, jo Eiropas vadlīnijas ir pretrunā ar nesen veiktiem pētījumiem, kas var liecināt par dažādu rezistences sastopamību pētītajās populācijās. Pašlaik aizvien spēkā ir trīskārša terapija septiņas dienas, kas uzskatāms par ekonomisku ārstēšanas ilgumu. *CHMP* uzskatīja, ka optimālais terapijas ilgums ir viena nedēļa un ka vēl vienu septiņu dienu kursu varētu ieteikt atsevišķos gadījumos. Apstiprināts teksts ar norādi ievērot “oficiālos vietējos ieteikumus”, jo tas ļauj iekļaut alternatīvas antibiotikas, nenorādot visas valstīs lietotās alternatīvās antibiotikas.

Pamatojoties uz pieejamiem klīnisko pētījumu datiem, saskaņoti norādījumi par devu monoterapijas gadījumā, kad kombinēta terapija nav jāveic, un devu Zolindžera-Elisona sindroma un citu patoloģisku hipersekrecijas stāvokļu gadījumā atzina par pamatotu. Atbilstoši 20 mg zarnās šķīstošo tablešu novērtējumam *Protium* nav ieteicams bērniem līdz 12 gadu vecumam. *CHMP* arī norādīja, ka pantoprazola dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, jo pantoprazola galvenais eliminācijas ceļš ir caur aknām; tādēļ nieru disfunkcija elimināciju ietekmē minimāli.

Protium nedrīkst lietot kombinētai *H. pylori* izskaušanas terapijai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai vidēji smagu vai smagu aknu disfunkciju, jo pašlaik nav pieejami dati par kombinētas terapijas efektivitāti un drošumu šiem pacientiem. Gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pantoprazola 40 mg i.v. zāļu forma

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un apstiprināja saskaņoto tekstu šim apakšpunktam. Pamatojoties uz datiem, kas pieejami par pantoprazola 40 mg iekšķīgi lietojamo zāļu formu, un pantoprazola 40 mg *i.v.* zāļu formas farmakodinamisko un terapeitisko līdzvērtību, deva un lietošanas shēma minētajām indikācijām ir piemērota. Pieredze par lietošanu bērniem ir ierobežota, un tādēļ *Protium i.v.* 40 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai nav ieteicams pacientiem līdz 18 gadu vecumam, kamēr nav pieejami papildu dati. 4.2. apakšpunktā iekļāva ieteikumus par devu īpašām pacientu grupām. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicams lietot maksimālo devu 20 mg dienā, ierosinājumu preparātu lietot pārdienās pa 40 mg nav iespējams atbalstīt, jo nav atrisināts jautājums par efektivitātes datu trūkumu.

4.3. apakšpunkts. Kontrindikācijas

Pantoprazola 20 mg tablešu *CHMP* ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un apstiprināja saskaņoto tekstu. Konkrēti informāciju par mijiedarbību starp atazanavīru un citiem PSI pārvietoja uz 4.4. un 4.5. apakšpunktu. Literatūra liecina, ka šāda mijiedarbība pastāv un ir saistīta ar kuņģa pH pārmaiņām, kas var izraisīt atazanavīra un citu HIV ārstēšanas līdzekļu, kuru uzsūkšanās ir atkarīga no pH, biopieejamības samazināšanos. Tomēr tā kā to iespējams novērst, kontrindikācija nav pamatota. Atazanavīra lietošana vienlaikus ar protonu sūkņu inhibitoriem nav ieteicama un, ja atazanavīra un protonu sūkņa inhibitora kombinācijas lietošanu uzskata par neaizstājamu, ieteicams veikt stingru klīnisku uzraudzību un izvairīties no lielu protonu sūkņa inhibitoru devu lietošanas. 4.5. apakšpunktā norādīts, ka atazanavīra un citu HIV ārstēšanas līdzekļu, kuru uzsūkšanās ir atkarīga no pH, vienlaikus lietošana ar protonu sūkņu inhibitoriem var izraisīt nozīmīgu šo HIV ārstēšanas līdzekļu biopieejamības samazināšanos un mazināt to efektivitāti. *CHMP* neuzskatīja, ka ir pamats noteikt pantoprazola 20 mg devu par kontrindicētu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Pantoprazola 40 mg tablešu zāļu formai *CHMP* ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un apstiprināja saskaņoto tekstu. Pantoprazola deva var būt jāsamazina pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un ārstēšanas laikā ar pantoprazolu regulāri jākontrolē aknu enzīmi. Tā kā pantoprazola mazas devas (20 mg) efektivitāte trīskāršā terapijā *H. pylori* izskaušanai nav pētīta, *Protium* lietošana tiek uzskatīta par kontrindicētu, un devu, kāda nepieciešama šīs infekcijas izskaušanai (40 mg divreiz dienā) šiem pacientiem nevar lietot. Lai mazinātu risku šai populācijai, šo tekstu pārvietoja uz 4.2. apakšpunktu. Attiecībā uz paaugstinātu jutību un lietošanu vienlaikus ar atazanavīru piemērojami 20 mg tablešu devai sniegtie komentāri.

Pantoprazola 40 mg *i.v.* zāļu formai *CHMP* ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un apstiprināja saskaņoto tekstu, īpaši attiecībā uz paaugstināto jutību pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām. Attiecībā uz paaugstinātu jutību un lietošanu vienlaikus ar atazanavīru piemērojami 20 mg tablešu devai sniegtie komentāri.

4.4. apakšpunkts. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu šim apakšpunktam. Apgalvojumu par iespējamu kuņģa-zarnu trakta infekciju sastopamības palielināšanos atbalsta gadījumu kontroles pētījums, kurā salīdzināti 6414 pacienti ar gastroenterīta (GE) epizodi ar 50 000 veselu cilvēku kontrolgrupu, un tas liecina, ka PSI lietošana ir saistīta ar palielinātu bakteriāla GE risku neatkarīgi no ārstēšanas ilguma. PSI devas divkāršošana vēl vairāk palielināja GE risku, un biežākie ierosinātāji bija *Campylobacter* un *Salmonella*. *CHMP* arī ņēma vērā, ka publicētā literatūra par vienlaikus PSI un klopidogrela lietošanu liecina, ka pacientiem, kuri saņem PSI, klopidogrels var būt mazāk efektīvs, un lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam iztirzāt šo iespējamo mijiedarbību. Reģistrācijas apliecības īpašnieks iztirzāja vienlaicīgu PSI un klopidogrela lietošanu, atzīmējot noslieci uz iespējamu klīnisku mijiedarbību starp PSI un klopidogrelu. Taču uzskatīja, ka epidemioloģiskie pētījumi ir pretrunīgi un heterogēni un klīniskos PF/FK pētījumos nav pierādīta specifiski pantoprazolam raksturīga ietekme uz klopidogrela antiagreganta darbību, kas bija nomierinoša ziņa. *CHMP* lūdza Efektivitātes darba grupas Kardiovaskulārās apakšgrupas (*EWP-CVS*) viedokli par šo jautājumu. *EWP-CVS* secināja, ka nav pierādījumu, kas atbalstītu mijiedarbību starp pantoprazolu un klopidogrelu. Tādēļ *CHMP* nolēma, ka informāciju par šo mijiedarbību var neiekļaut. *CHMP* apstiprināja saskaņoto 4.4. apakšpunkta tekstu.

Specifiski 20 mg tabletēm iekļāva informāciju, kurā ieteikts, ka pacienti, kuriem tiek veikta ilgstoša ārstēšana, regulāri jāuzrauga, jo īpaši tad, ja ārstēšanas ilgums pārsniedz vienu gadu. Pievienoja brīdinājumus par NPL izraisītu kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu profilaksi. Specifiski 40 mg tabletēm iekļāva informāciju par pacientiem ar Zolindžera-Elisona sindromu un citiem patoloģiskiem hipersekrēcijas stāvokļiem, un izņēma apgalvojumu “atviļņa ezofagīta diagnoze jāapstiprina endoskopiski”, jo tas vairs neatbilst klīniskai praksei. Pievienoja brīdinājumus saistībā ar ilgstošu ārstēšanu un NPL izraisītu kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu profilaksi un saglabāja informāciju par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

4.5. apakšpunkts. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un apstiprināja saskaņoto tekstu šim apakšpunktam. Konkrēti apstiprināja metaboliskā ceļa aprakstu, kas atbilstoši atspoguļo par pantoprazola metabolismu zināmo informāciju, un tekstu par mijiedarbību ar antibiotikām. Specifiska levonorgestrela un etinilestradiola pieminēšana ir pamatota, jo nav iespējams izdarīt vispārēju ekstrapolāciju uz visu perorālo kontracepcijas līdzekļu grupu. Vēl, kuru metabolismā zināma CYP 3A4 vai CYP 2C19 līdzdalība (piemēram, karbamazepīns, diazepāms, glibenklamīds un nifedipīns), iekļaušana ir pamatota. Diklofenaka, naproksēna un piroksikāma iekļaušana ir pamatota ar ieteikumu tos parakstīt vienlaikus atbilstoši NPL izraisītas čūlas profilakses indikācijai, un tie ir minēti atsevišķi. Atsevišķa kafēina un metanola iekļaušana ir pamatota ar to plašo lietošanu.

4.6. apakšpunkts. Grūtniecība un zīdīšanas periods

CHMP pieņēma zināšanai reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un apstiprināja saskaņoto tekstu šim apakšpunktam, kas piemērojams visām *Protium* zāļu formām. Lai gan vienā daudzcentru pētījumā konstatēts, ka PSI lietošana grūtniecības pirmā trimestra laikā nav saistīta ar teratogēniskā riska palielināšanos, klīniskā pieredze par lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežota. Tādēļ pantoprazolu drīkst lietot vienīgi tad, kad ieguvums pārsniedz iespējamo risku. Tas pats attiecas uz zīdīšanas periodu. Izņemot vienu gadījuma ziņojumu, kurā norādīta neliela slodze zīdāinim, citas klīniskās pieredzes nav. 4.6. apakšpunktā tagad norādīts, ka “*lēmums par zīdīšanas turpināšanu/pārtraukšanu vai Protium terapijas turpināšanu/pārtraukšanu jāpieņem, ņemot vērā zīdīšanas sniegto ieguvumu bērnam un Protium terapijas sniegto ieguvumu sievietei*”.

4.7. apakšpunkts. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un apstiprināja saskaņoto tekstu šim apakšpunktam, kas piemērojams visām *Protium* zāļu formām. Tā kā reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza pētījumu, kas veikts, lai sniegtu informāciju par pantoprazola ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tagad 4.7. apakšpunktā norādīts “*var rasties tādas zāļu blakusparādības kā reibonis un redzes traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja šīs reakcijas rodas, pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus*”.

4.8. apakšpunkts. Nevēlamās blakusparādības

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un apstiprināja saskaņoto tekstu šim apakšpunktam, kas piemērojams visām *Protium* zāļu formām. Paskaidroja vispārējo tekstu par sastopamības biežuma klasifikāciju un blakusparādībām, kas veidots, ņemot vērā pēcreģistrācijas pieredzi, un pārskatīja vairāku traucējumu sastopamības biežumu. Konkrēti nevēlamo blakusparādību sarakstam pievienoja ginekomastiju. Pārskatīja metodi un statistisko pieeju kopā ar iesniegtajiem datiem, un CHMP uzskatīja, ka aprēķinātais sastopamības biežums ir atbilstošs.

4.9. apakšpunkts. Pārdozēšana

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un apstiprināja saskaņoto tekstu šim apakšpunktam. Konkrēti nav paredzams īpašs ar pārdozēšanu saistīts risks, un reģistrācijas apliecības

Īpašnieks iesniedza vairākus pētījumus, kuros redzams, ka 120 mg dienā iekšķīgi un pat 320 mg dienā iekšķīgi vairākus gadus atsevišķiem pacientiem un 240 mg *i.v.* bija labi panesamas devas.

5. apakšpunkts. Farmakoloģiskās īpašības

CHMP apstiprināja saskaņoto tekstu visām 5. apakšpunkta sadaļām. Konkrēti saskaņoja tekstu par vispārējo farmakokinētiku, biopieejamību, raksturojumu pacientiem/īpašām pacientu grupām un bērniem. Intravenozai zāļu formai 6.6. apakšpunktā apstiprināja tekstu ar detalizētu informāciju par šķīduma pagatavošanu un īpašiem piesardzības pasākumiem.

CMC saskanošana

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza 2.3. moduli pantoprazola 20 mg un 40 mg zarnās šķīstošajām tabletēm, kas datēts ar 2009. gada martu, un pantoprazola pulverim injekciju šķīduma pagatavošanai 2.3. moduli, kas datēts ar 2008. gada decembri, kā arī 3. moduli pantoprazola 20 mg un 40 mg zarnās šķīstošajām tabletēm un pantoprazola pulverim injekciju šķīduma pagatavošanai, kas datēts ar 2009. gada aprīli. Tika saskaņota zāļu vielu dokumentācija, un *CHMP* ņēma vērā *Ph. Eur.* monogrāfiju. *CHMP* uzskatīja vispārējo informāciju par zāļu vielu par pieņemamu. Kopumā struktūras izskaidrojumu, sērijas pārbaudes, specifiskācijas un stabilitātes pārbaudes uzskatīja par pieņemamām. Līdzīgi saskaņoja preparāta (zarnās šķīstošo tablešu) dokumentāciju. Tablešu raksturojumu, palīgvielu atbilstību *Ph. Eur.* prasībām, šķīdības specifiskācijas, krāsvielu, stresa un piemaisījumu pārbaudes, atsaucē vielu analīzes sertifikātus un iepakojumu un konteinerus uzskatīja par kopumā pieņemamiem. Saskaņoja preparāta (pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai) dokumentāciju. Farmaceitisko izstrādi, ražotāju un to darbības raksturojumu, iepakojumu un konteinerus, izmantotās palīgvielas, izlaišanas specifiskācijas, apakšējo pārbaudes robežu preparāta derīguma termiņa specifiskācijās, radniecīgo vielu iekļaušanu, maksimālās tīrības pārbaudi, zāļu vielas un radniecīgo vielu atsaucē standartus un preparāta stabilitāti uzskata par kopumā pieņemamiem.

Attiecībā uz 1. moduli iesniegtās spēkā esošās ražošanas atļaujas visiem preparātu ražotājiem ES valstīs un ES kontrolieru izsniegtos LRP sertifikātus preparātu ražotājiem ne-ES valstīs kopā ar ražotāja *QP* paziņojumu preparāta laišanai ES tirgū uzskatīja par pieņemamiem. Kopumā iesniegtā informācija bija atbilstoša; tomēr konstatēja vairākus nenozīmīgus neatrisinātus jautājumus. *CHMP* uzskata, ka apņemšanās atrisināt šos jautājumus ir pietiekama un, lai mazinātu administratīvā darba apjomu, visus atbildes dokumentus ierosināts iesniegt kopā vienu gadu pēc EK lēmuma pieņemšanas vienotā datu paketē (skatīt IV pielikumu).

Saskaņošanas procedūras rezultātā *CHMP* apstiprināja saskaņotu preparāta informāciju trīs *Protium* zāļu formām, kas iekļautas lietā, un *CHMP* uzskatīja, ka *Protium* un radniecīgo nosaukumu zāļu ieguvumu/riska attiecība uzskatāma par labvēlīgu.

Kopumā *CHMP* apstiprināja šādas *Protium* un radniecīgo nosaukumu zāļu indikācijas:

20 mg zarnās šķīstošās tabletes

- Simptomātiska gastroezofageālā atviļņa slimība.
- Atviļņa ezofagīta ilgstoša ārstēšana un recidīvu profilakse.
- Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) izraisītu kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnu čūlu profilakse riska grupas pacientiem, kuriem ilgstoši jāveic ārstēšana ar NPL (skatīt 4.4. apakšpunktu).

40 mg zarnās šķīstošās tabletes

- Atviļņa ezofagīts.
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) izskaušana kombinācijā ar atbilstošu antibakteriālo terapiju pacientiem ar *H. pylori* saistītām čūlām.
- Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla.
- Zolindžera-Elisona sindroms un citi patoloģiski hipersekrēcijas stāvokļi.

Intravenozi (i.v.) ievadāmais 40 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

- Atviļņa ezofagīts.
- Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla.
- Zolindžera-Elisona sindroms un citi patoloģiski hipersekrēcijas stāvokļi.

PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, MARĶĒJUMA TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM

Tā kā

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošana;

- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos zāļu aprakstus, marķējuma tekstus un lietošanas pamācības vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās apspriedes komitejā,

CHMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, un šim nolūkam *Protium* un radniecīgu nosaukumu zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir iekļauti III pielikumā (skatīt I pielikumu). Ieteicamie reģistrācijas apliecības nosacījumi ir norādīti IV pielikumā.