

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN PROTIUM EN VERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Protium (pantoprazol) is een protonpompremmer die wordt gebruikt voor de behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ), een aandoening waarbij zuur vanuit de maag terugvloeit, met als gevolg zuurbranden en aantasting van de slokdarm (oesofagus). Protium wordt ook gebruikt voor de behandeling van aandoeningen waarbij de maag te veel zuur produceert, zoals het Zollinger-ellisonssyndroom. De werking berust op het terugdringen van de hoeveelheid zuur die in de maag wordt geproduceerd. Pantoprazol is niet geregistreerd in IJsland en Malta. Pantoprazol 20 mg en 40 mg, maagsapresistente tabletten, zijn wel in alle andere EU-landen en Noorwegen geregistreerd. Er zijn geen vergunningen afgegeven voor het in de handel brengen van pantoprazol i.v., poeder voor oplossing voor injectie, in Bulgarije, Estland, Letland en Litouwen. Protium werd opgenomen in de lijst van geneesmiddelen voor harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken (SPC's), opgesteld door de coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h)), overeenkomstig artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd. In overeenstemming met het EMEA werd tijdens deze procedure ook module 3 geharmoniseerd.

Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties

Indicaties voorgesteld voor pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten:

Het CHMP heeft kennis genomen van het voorstel van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. Voor de behandeling van lichte refluxziekte en hieraan gerelateerde symptomen blijkt uit diverse onderzoeken bij volwassen patiënten met lichte GORZ dat pantoprazol superieur is aan placebo en ranitidine voor de verlichting van de belangrijkste symptomen van GORZ (zuurbranden, zure reflux, pijn bij slikken) en genezing van laesies; ook is gebleken dat het middel vergelijkbaar is met omeprazol en lansoprazol wat betreft de mate van symptoomverlichting en genezing bij patiënten met lichte GORZ. Dit werd ondersteund door diverse richtlijnen die het gebruik van protonpompremmers bij GORZ aanbevelen, ongeacht de ernst van het probleem. Voor de langdurige behandeling en preventie van recidief bij refluxoesofagitis vatte de vergunninghouder 7 onderzoeken naar langdurige behandeling (6 tot 12 maanden) samen waaruit bleek dat pantoprazol wat betreft handhaving van de genezing en de recidiefpercentages superieur is aan placebo en ranitidine. Het aantal recidieven van erosieve oesofagitis bij proefpersonen met GORZ bleek sterk te worden verlaagd door behandeling met een protonpompremmer; ook werden de verschijnselen van reflux bij behandeling met een protonpompremmer in een onderhoudsdosis effectiever behandeld dan met placebo. In geval van niet-erosieve ziekte bleek behandeling met een protonpompremmer eveneens een aanvaardbare strategie voor symptoombestrijding maar de rol van dagelijkse onderhoudstherapie is minder duidelijk dan die van 'on-demand'-gebruik.

Voor de preventie van maag- en duodenumzweren geïnduceerd door niet-selectieve niet-steroïde ontstekingsremmers werd een samenvatting van drie klinische onderzoeken overgelegd, waaruit bleek dat pantoprazol superieur was aan placebo en misoprostol en even effectief als omeprazol. Het verband tussen NSAID's en het optreden van complicaties van het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal staat duidelijk vast en aanwijzingen dat zuur door NSAID's geïnduceerd letsel verergert, vormt een rationale om dergelijke beschadigingen tot een minimum te beperken door onderdrukking van de zuurproductie.

Uiteindelijk heeft het CHMP op grond van door de vergunninghouder verstrekte gegevens en het bestaande klinische bewijs drie geharmoniseerde therapeutische indicaties voor de maagsapresistente 20mg-tabletten goedgekeurd.

Indicaties voorgesteld voor pantoprazol 40 mg, maagsapresistente tabletten:

Het CHMP heeft kennis genomen van de overgelegde resultaten van de gerandomiseerde klinische onderzoeken die laten zien dat pantoprazol bij patiënten met matige en ernstige refluxoesofagitis

therapeutisch superieur is aan placebo en ranitidine en ten aanzien van genezingspercentages na 4/8 weken en/of symptoomverlichting na 2/4 weken gelijkwaardig is aan behandeling met omeprazol, esomeprazol en lansoprazol. Talrijke gegevens ondersteunen de behandeling van patiënten met oesofageale GORZ-syndromen met antisecretoire middelen en er is een overvloed aan bewijs dat protonpompremmers, als geneesmiddelklasse, bij deze patiënten effectiever zijn dan een H₂-receptorantagonist.

Voor de combinatie met twee geschikte antibiotica voor de eradicatie van *H. pylori* bij patiënten met peptische ulcera met als doel het aantal recidieven van duodenum- en maagzweren veroorzaakt door dit micro-organisme te verminderen bestaat er veel informatie over de eradicatie van *H. pylori* en de rol van protonpompremmers. Ulcera gerelateerd aan *H. pylori*-infectie kunnen thans worden genezen en een recidief ervan kan worden voorkomen. Bij NSAID-naïeve patiënten met een *H. pylori*-infectie is pantoprazol na zes maanden beter dan placebo in het voorkómen van een ulcus pepticum en bloeding van het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal. Antibioticaresistentie is een belangrijke oorzaak van falen van de behandeling en aangezien de prevalentie van resistentie bij *H. pylori* regionale variabiliteit laat zien, kunnen alternatieve antibiotica op grond van lokale resistentiepercentages de eradicatiepercentages verbeteren. Voor duodenumzweren werden gegevens overgelegd van diverse gerandomiseerde onderzoeken, waarin pantoprazol werd vergeleken met ranitidine. Er werd superioriteit aangetoond voor pantoprazol ten opzichte van ranitidine; ook werden er genezingspercentages gevonden die vergelijkbaar waren met de percentages waargenomen na twee en vier weken behandeling met omeprazol. Een gerandomiseerd ‘dose-finding’-onderzoek toonde statistisch significante verschillen aan tussen 20 mg en 40 mg, wat dus aangeeft dat pantoprazol in een dagdosis van 40 mg de aanbevolen werkzame en veilige dosering is. Voor maagzweren werden gegevens van twee klinische onderzoeken en één meta-analyse overgelegd. Deze onderzoeken toonden aan dat pantoprazol superieur is aan ranitidine en vergelijkbaar met omeprazol wat betreft genezing van ulcera, terwijl de meta-analyse suggereert dat voor medicamenteuze eerstelijnsbehandeling bij patiënten bij wie een maagzweer is gediagnosticeerd, bij voorkeur een protonpompremmer in plaats van een H₂-antagonist moet worden gebruikt.

Tot slot werden voor het zollinger-ellisonssyndroom (ZES) en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen gegevens van twee onderzoeken overgelegd waarin de werkzaamheid van pantoprazol werd vergeleken wat betreft de vermindering van de maagzuursecretie bij 11 ZES-patiënten die eerder waren behandeld met omeprazol en lansoprazol. Pantoprazol bleek even effectief als de andere protonpompremmers in termen van antisecretoire potentieel. Talrijke onderzoeken hebben aangetoond dat protonpompremmers werkzaam zijn én goed worden verdragen bij patiënten met hypersecretoire aandoeningen; deze middelen hebben dan ook de voorkeur om de hypersecretie van maagzuur onder controle te brengen. Samengevat kan worden gesteld dat op grond van door de vergunninghouder overgelegde gegevens en het bestaande klinische bewijs de voorgestelde indicaties als toepasselijk worden beschouwd. Het CHMP heeft echter een nieuwe formulering voorgesteld voor matige en ernstige refluxoesofagitis, waarbij rekening wordt gehouden met de huidige classificatie van gastro-oesofageale refluxziekte. Daarnaast werd de indicatie voor eradicatie van *H. pylori* vereenvoudigd.

Het CHMP keurde vier geharmoniseerde therapeutische indicaties goed voor de maagsapresistente 40mg-tabletten.

Voorgestelde indicaties voor pantoprazol 40 mg i.v.:

Voor duodenumzweer, maagzweer, matige en ernstige refluxoesofagitis hebben open-label-onderzoeken aangetoond dat pantoprazol 40 mg/dag oraal even effectief en veilig is als pantoprazol 40 mg/dag i.v. voor de genezing van refluxoesofagitis en dat 40 mg pantoprazol orale en i.v. toedieningsvormen equivalent zijn wat betreft hun vermogen om de maagzuurproductie te onderdrukken. Behandeling met pantoprazol werd in deze onderzoeken goed verdragen en vertoonde een gunstige baten-risicoverhouding. Wat betreft het zollinger-ellisonssyndroom en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen bleek uit twee onderzoeken dat pantoprazol 80 mg i.v. tweemaal daags tot maximaal 6 dagen werkzaam en veilig was om de maagzuurproductie te reguleren. Uit een ander onderzoek bij patiënten met ZES die werden behandeld met een protonpompremmer in een vaste dosis, bleek dat overschakeling op pantoprazol i.v. in doses van 80 mg tot maximaal 120 mg

elke 8 tot 12 uur de maagzuurproductie onder controle kon houden. Het CHMP was van oordeel dat de bewezen klinische werkzaamheid van pantoprazol 40 mg oraal en de gedocumenteerde equivalentie van pantoprazol 40 mg oraal en pantoprazol 40 mg i.v. het gebruik ervan rechtvaardigen bij de behandeling van matige en ernstige refluxoesofagitis, duodenumzweer, maagzweer, ZES en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen.

Het CHMP nam er kennis van dat alle indicaties eerder volkomen waren gerechtvaardigd en keurde drie therapeutische indicaties goed voor de intraveneuze toedieningsvorm van 40 mg.

Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening

Pantoprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten

Het CHMP heeft kennis genomen van het voorstel van de vergunninghouder en keurde voor deze rubriek een geharmoniseerde tekst goed. Hierbij werd opgemerkt dat gelijktijdige inname van voedsel geen invloed had op de AUC en de maximale serumconcentratie, maar dat de variabiliteit van de duur van de lag-fase zal toenemen. De instructies dat niet op de tabletten mag worden gekauwd of dat deze niet mogen worden fijngemaakt en dat ze in hun geheel 1 uur voor een maaltijd met wat water moeten worden doorgeslikt, werden geharmoniseerd.

De veiligheid bij langdurige behandeling werd besproken en de sinds de oorspronkelijke goedkeuring van het middel verzamelde gegevens zijn geruststellend wat betreft de veiligheid bij langdurig gebruikt.

Behandeling gedurende 2 tot 4 weken resulteert doorgaans in verlichting van de symptomen en als dit niet voldoende is, wordt symptoomverlichting bij patiënten van 12 jaar en ouder meestal binnen nog eens 4 weken bereikt. Wanneer symptoomverlichting is bereikt, kunnen recidiverende verschijnselen onder controle worden gebracht door ‘on-demand’-behandeling met 20 mg eenmaal daags.

Men was van oordeel dat patiënten die langdurig worden behandeld, regelmatig moeten worden gecontroleerd, met name wanneer de behandelperiode langer dan 1 jaar duurt. Wat betreft het gebruik bij adolescenten en de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen wordt Protium niet aanbevolen voor toepassing bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep.

Met betrekking tot ‘on-demand’-behandeling laten de gegevens zien dat pantoprazol in een dagdosis van 20 mg gedurende 4 weken effectief en veilig is bij de behandeling van lichte GORZ en de hieraan gerelateerde symptomen, en dat verlenging van de behandeling tot 8 weken resulteerde in een toename van cumulatieve genezingspercentages. Het CHMP was het erover eens dat ‘on-demand’-behandeling een geschikte optie is voor symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte.

Ten aanzien van speciale populaties merkte het CHMP op dat er inzake patiënten met een leverfunctiestoornis specifieke informatie beschikbaar is over monitoring van de leverenzymen en stopzetting van de behandeling in geval van ernstige leverfunctiestoornis en concludeerde dat een dagelijkse dosis 20 mg pantoprazol niet mag worden overschreden. Dosisaanpassingen worden niet noodzakelijk geacht voor patiënten met een nierfunctiestoornis en voor oudere patiënten aangezien pantoprazol voornamelijk via de lever wordt uitgescheiden. De eliminatie ervan wordt dus slechts minimaal beïnvloed door een gestoorde nierfunctie; bovendien wordt de geringe toename in AUC en C_{max} bij ouderen versus jongere vrijwilligers niet als klinisch relevant beschouwd.

Pantoprazol 40 mg, maagsapresistente tabletten

Het CHMP heeft kennis genomen van het voorstel van de vergunninghouder en keurde voor deze rubriek een geharmoniseerde tekst goed. De aanbeveling over hoe de tabletten moeten worden ingenomen, werd op één lijn gebracht met die voor de toedieningsvorm van 20 mg. De dosis, het toedieningsschema en de duur van de behandeling komen overeen met de klinische praktijk. Adviezen van deskundigen zijn unaniem wat betreft de aanbeveling van tweemaaldaagse toediening van protonpompremmers voor verbetering van de symptoomverlichting bij patiënten met een oesofageaal

GORZ-syndroom met een ontoereikende respons op behandeling met eenmaaldaagse toediening. De overgelegde meta-analysen en gecontroleerde klinische onderzoeken ondersteunen de werkzaamheid van de voorgestelde combinaties voor eradicatie van *H. pylori*, maar met sterke afwijkingen tussen de lidstaten. Claritromycine, metronidazol, tinidazol en amoxicilline worden in Europa algemeen gebruikt voor eradicatie van *H. pylori*. De prevalentie van antimicrobiële resistentie bij *H. pylori* vertoont echter regionale variabiliteit en alternatieve antibiotica op grond van lokale resistentiepercentages kunnen de eradicatiepercentages verbeteren. Ook wordt er gediscussieerd over de effectiefste behandelingsduur aangezien Europese richtlijnen in tegenspraak zijn met recente onderzoeken, wat een afspiegeling kan zijn van de variabele resistentiepercentages binnen de onderzochte populaties. Momenteel geldt tripeltherapie gedurende zeven dagen nog steeds als een valide en kosteneffectieve behandeling. Het CHMP was van oordeel dat de optimale duur één week bedraagt en dat voor individuele gevallen een tweede kuur van zeven dagen kan worden aanbevolen. Er is overeenstemming bereikt over de tekst die verwijst naar het ‘officiële lokale richtsnoer’ aangezien deze de inclusie toestaat van alternatieve antibiotica zonder dat alle nationaal gebruikte alternatieven worden genoemd.

Op grond van de beschikbare gegevens afkomstig van klinische onderzoeken werden de geharmoniseerde doseringsrichtlijnen voor monotherapie in de gevallen waarin combinatietherapie geen optie is en voor de dosering voor het Zollinger-ellisonssyndroom en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen als gerechtvaardigd beschouwd. In lijn met de beoordeling van de maagsapresistente 20mg-tabletten wordt Protium niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar. Het CHMP verklaarde ook dat een dagdosis van 20 mg pantoprazol bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis niet mag worden overschreden. Voor patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk aangezien pantoprazol voornamelijk via de lever wordt uitgescheiden; daardoor wordt de eliminatie minimaal beïnvloed door een gestoorde nierfunctie.

Protium mag niet worden gebruikt bij combinatiebehandeling voor eradicatie van *H. pylori* bij patiënten met een nierfunctiestoornis of matige tot ernstige leverfunctiestoornis aangezien er momenteel geen gegevens beschikbaar zijn over de werkzaamheid en veiligheid met betrekking tot combinatiebehandeling voor deze patiënten. Voor oudere patiënten en patiënten met een lichte leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Pantoprazol 40 mg i.v.

Het CHMP heeft kennis genomen van het voorstel van de vergunninghouder en keurde voor deze rubriek een geharmoniseerde tekst goed. De dosis en het schema voor de indicaties zijn juist, zoals vastgesteld op grond van de beschikbare gegevens voor pantoprazol 40 mg oraal en de farmacodynamische en therapeutische equivalentie van pantoprazol 40 mg i.v. De ervaring bij kinderen is beperkt en daarom wordt Protium i.v. 40 mg poeder voor oplossing voor injectie niet aanbevolen voor patiënten jonger dan 18 jaar tot er meer gegevens beschikbaar komen. In rubriek 4.2 werden dosisaanbevelingen voor speciale populaties opgenomen. Voor patiënten met een leverfunctiestoornis wordt slechts een maximum van 20 mg per dag aanbevolen, hoewel de voorgestelde toediening van 40 mg om de dag niet kan worden ondersteund aangezien het gebrek aan werkzaamheidsgegevens niet is aangepakt.

Rubriek 4.3 – Contra-indicaties

Voor de pantoprazol 20 mg-tabletten heeft het CHMP kennis genomen van het voorstel van de vergunninghouder en een geharmoniseerde tekst goedgekeurd. In het bijzonder de interactie tussen atazanavir en andere protonpompremmers is verplaatst naar rubriek 4.4 en 4.5. Uit de literatuur blijkt dat deze interactie optreedt en dat deze samenhangt met pH-veranderingen in de maag die kunnen leiden tot een afname van de biologische beschikbaarheid van atazanavir en andere hiv-geneesmiddelen waarvan de absorptie pH-afhankelijk is. Aangezien dit kan worden ondervangen, is een contra-indicatie evenwel misplaatst. Gelijktijdige toediening van atazanavir en protonpompremmers wordt niet aanbevolen. Als de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer als onvermijdelijk wordt beoordeeld, wordt nauwgezette monitoring aanbevolen terwijl hoge doses van protonpompremmers moeten worden vermeden. Rubriek 4.5 vermeldt dat

gelijktijdige toediening van atazanavir en andere hiv-geneesmiddelen met een pH-afhankelijke absorptie enerzijds en protonpompremmers anderzijds kan leiden tot een aanzienlijke afname van de biologische beschikbaarheid van deze hiv-geneesmiddelen en van invloed kan zijn op de werkzaamheid. Het CHMP achtte het niet gerechtvaardigd pantoprazol 20 mg te contra-indiceren voor patiënten met een leverfunctiestoornis.

Voor de pantoprazol 40 mg-tabletten heeft het CHMP kennis genomen van het voorstel van de vergunninghouder en keurde een geharmoniseerde tekst goed. De dosering van pantoprazol moet mogelijk worden verlaagd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en de leverenzymen moeten tijdens behandeling met pantoprazol regelmatig worden gecontroleerd. Aangezien de werkzaamheid van laaggedoseerde (20 mg) pantoprazol bij tripeltherapie voor de eradicatie van *H. pylori* niet is onderzocht, wordt het gebruik van Protium als gecontra-indiceerd beoordeeld en kan de dosis die vereist is om deze infectie uit te roeien (40 mg tweemaal daags) niet aan deze patiënten worden toegediend. Om het risico in deze populatie te verlagen werd de vermelding verplaatst naar rubriek 4.2. Met betrekking tot overgevoeligheid en gelijktijdig gebruik met atazanavir gelden de opmerkingen gemaakt voor de 20 mg-tablet.

Voor de i.v. toedieningsvorm van pantoprazol 40 mg heeft het CHMP kennis genomen van het voorstel van de vergunninghouder en keurde het een geharmoniseerde tekst goed, in het bijzonder inzake overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen. Met betrekking tot overgevoeligheid en gelijktijdig gebruik met atazanavir gelden de opmerkingen gemaakt voor de 20 mg-tablet.

Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het CHMP heeft kennis genomen van het voorstel van de vergunninghouder voor deze rubriek. De vermelding betreffende een mogelijke toename van gastro-intestinale infecties wordt ondersteund door een patiëntencontroleonderzoek waarin 6 414 patiënten met een episode van gastro-enteritis (GE) werden vergeleken met een gezonde controlegroep van 50 000 personen, waaruit bleek dat het gebruik van protonpompremmers gepaard gaat met een verhoogd risico van bacteriële GE, ongeacht de behandelingsduur. Verdubbeling van de dosis protonpompremmer verhoogde het risico van GE nog meer, met *Campylobacter* en *Salmonella* als meest voorkomend oorzakelijk agens. Het CHMP nam ook kennis van het feit dat de gepubliceerde literatuur over het gelijktijdige gebruik van protonpompremmers en clopidogrel aangeeft dat clopidogrel mogelijk minder effectief is bij patiënten die met protonpompremmers worden behandeld. Het CHMP verzocht de vergunninghouder deze potentiële interactie te bespreken. De vergunninghouder besprak het gelijktijdige gebruik van protonpompremmers en clopidogrel, waarbij een trend werd opgemerkt naar een potentiële klinische interactie tussen protonpompremmers en clopidogrel. De epidemiologische onderzoeken werden echter als strijdig en heterogeen beschouwd. Uit de klinische farmacodynamische/farmacokinetische onderzoeken bleek met name pantoprazol geen invloed te hebben op het trombocytenuitstroomremmend effect van clopidogrel, wat geruststellend was. Het CHMP verzocht om een oordeel van de cardiovasculaire subgroep van de werkgroep Werkzaamheid (EWP-CVS) over deze kwestie. De EWP-CVS concludeerde dat er geen bewijs was voor een interactie tussen pantoprazol en clopidogrel. Het CHMP besloot daarom dat een vermelding met betrekking tot deze interactie niet gerechtvaardigd was. Geconcludeerd kan worden dat het CHMP een geharmoniseerde tekst voor rubriek 4.4 goedkeurde.

Specifiek voor de 20 mg-tabletten werd een vermelding opgenomen waarin werd aanbevolen patiënten die langdurig worden behandeld, regelmatig te controleren, met name bij een behandelperiode van langer dan 1 jaar. Er werden waarschuwingen met betrekking tot de preventie van door NSAID's geïnduceerde maag- en duodenumzweren toegevoegd. Specifiek voor de 40 mg-tabletten werd er informatie opgenomen over patiënten met het Zollinger-Ellison-syndroom en andere pathologische hypersecretore aandoeningen. De vermelding "De diagnosestelling van refluxoesofagitis moet door middel van endoscopie worden bevestigd" werd verwijderd aangezien dit niet langer deel uitmaakt van de klinische praktijk. Er werden waarschuwingen met betrekking tot langdurige behandeling en

voor preventie van door NSAID's geïnduceerde maag- en duodenumzweren opgenomen en de vermelding over patiënten met een leverfunctiestoornis bleef gehandhaafd.

Rubriek 4.5 – Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het CHMP heeft kennis genomen van het voorstel van de vergunninghouder en keurde voor deze rubriek een geharmoniseerde tekst goed. Met name werd een beschrijving goedgekeurd van de metabole route, die voldoende datgene weergeeft wat bekend is over de omzetting van pantoprazol, evenals een tekst over interacties met antibiotica. De specifieke vermelding van levonorgestrel en ethinyloestradiol is terecht aangezien een algemene extrapolatie naar de gehele groep orale anticonceptiva niet mogelijk is. De inclusie van stoffen waarvoor betrokkenheid van CYP 3A4 of CYP 2C19 bekend is (zoals carbamazepine, diazepam, glibenclamide en nifedipine), is gerechtvaardigd. De inclusie van de stoffen diclofenac, naproxen en piroxicam is terecht vanwege de aanbeveling om deze stoffen gelijktijdig voor te schrijven met het oog op preventie van aan NSAID's gerelateerde ulcera en deze worden afzonderlijk vermeld. De afzonderlijke inclusie van cafeïne en ethanol is gerechtvaardigd gezien hun algemene gebruik.

Rubriek 4.6 – Zwangerschap en borstvoeding

Het CHMP heeft kennis genomen van het voorstel van de vergunninghouder en keurde voor deze rubriek een geharmoniseerde tekst goed die geldt voor alle toedieningsvormen van Protium. Hoewel één multicentrisch onderzoek aangeeft dat het gebruik van protonpompremmers in het eerste trimester van de zwangerschap niet gepaard gaat met een verhoogd teratogeen risico, is de klinische ervaring tijdens zwangerschap beperkt. Daarom dient pantoprazol alleen te worden gebruikt wanneer het voordeel groter is dan het potentiële risico. Hetzelfde geldt voor de lactatieperiode. Afgezien van één casus die duidde op een lichte belasting voor de zuigeling, ontbreekt verdere klinische ervaring. Rubriek 4.6 vermeldt nu dat *“bij een besluit om de borstvoeding wel/niet te continueren of de behandeling met Protium wel/niet te continueren, rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met Protium voor de vrouw.”*

Rubriek 4.7 – Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het CHMP heeft kennis genomen van het voorstel van de vergunninghouder en keurde voor deze rubriek een geharmoniseerde tekst goed die geldt voor alle toedieningsvormen van Protium. Omdat de vergunninghouder een onderzoek presenteerde dat werd uitgevoerd om informatie te verkrijgen over de effecten van pantoprazol op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, wordt in rubriek 4.7 nu vermeld dat *“zich bijwerkingen als duizeligheid en visusstoornissen kunnen voordoen (zie rubriek 4.8). Indien hiervan sprake is, dienen patiënten geen motorvoertuigen te besturen of machines te bedienen.”*

Rubriek 4.8 – Bijwerkingen

Het CHMP heeft kennis genomen van het voorstel van de vergunninghouder en keurde voor deze rubriek een geharmoniseerde tekst goed die geldt voor alle toedieningsvormen van Protium. De algemene tekst voor indeling van de frequenties en de bijwerkingen afkomstig uit de postmarketingervaring werd verduidelijkt en de frequentie van een aantal voorvallen werd herzien. Met name gynaecomastie werd toegevoegd aan de lijst van bijwerkingen. De methode en statistische benadering in combinatie met de overgelegde gegevens werden beoordeeld en het CHMP was van oordeel dat de geschatte frequentie juist was.

Rubriek 4.9 – Overdosering

Het CHMP heeft kennis genomen van het voorstel van de vergunninghouder en keurde voor deze rubriek een geharmoniseerde tekst goed. Er worden met name geen specifieke risico's ten aanzien van overdosering verwacht en de vergunninghouder citeerde een aantal onderzoeken waaruit bleek dat

doses van 120 mg/dag oraal – en zelfs tot 320 mg/dag oraal gedurende enkele jaren bij afzonderlijke patiënten – en 240 mg i.v. goed werden verdragen.

Rubriek 5 – Farmacologische eigenschappen

Het CHMP keurde de voorgestelde tekst voor alle paragrafen onder rubriek 5 goed. Met name de tekst over de algemene farmacokinetiek, de biologische beschikbaarheid, de kenmerken bij patiënten/specifieke groepen proefpersonen en de kenmerken bij patiënten/specifieke groepen proefpersonen en bij kinderen werd geharmoniseerd. Onder rubriek 6.6 werd, voor de i.v. toedieningsvorm, een tekst met gedetailleerde informatie over de reconstitutie van de oplossing en over de speciale voorzorgen goedgekeurd.

CMC-harmonisatie

In maart 2009 diende de vergunninghouder module 2.3 voor pantoprazol maagsapresistente tabletten 20 en 40 mg in en in december 2008 voor pantoprazol poeder voor oplossing voor injectie evenals module 3 voor pantoprazol maagsapresistente tabletten 20 en 40 mg en in april 2009 voor pantoprazol poeder voor oplossing voor injectie. Het dossier voor de werkzame stof werd geharmoniseerd en het CHMP nam kennis van de Ph. Eur.-monografie. Het CHMP was van oordeel dat de algemene informatie over het geneesmiddel aanvaardbaar was. In het algemeen werden de toelichting op de structuur, het batchonderzoek, de specificaties en de stabiliteitsonderzoeken als aanvaardbaar beoordeeld. Ook het dossier voor het geneesmiddel (maagsapresistente tabletten) werd geharmoniseerd. Een beschrijving van de tabletten, het gebruik van hulpstoffen zoals vereist volgens de Ph. Eur., specificaties voor oplossing, onderzoeken op kleurstoffen, belasting en onzuiverheden, certificaten van analyse van de referentiestoffen en verpakkingen werden in het algemeen als aanvaardbaar beoordeeld. Als laatste werd het dossier voor het geneesmiddel (poeder voor oplossing voor injectie) geharmoniseerd. De farmaceutische ontwikkeling, de beschrijving van de producenten en hun activiteiten, de verpakkingen, de gebruikte hulpstoffen, de specificaties voor afgifte, de ondergrens van de assay inzake de specificaties van de houdbaarheid van het geneesmiddel, de inclusie van verwante stoffen, de piek-zuiverheidsbepaling, de referentiestandaarden van de werkzame stof en verwante stoffen, en de stabiliteit van het geneesmiddel worden in het algemeen als aanvaardbaar beoordeeld.

Voor module 1 werden de huidige ingediende productievergunningen voor alle producenten van de geneesmiddelen in EU-landen en certificaten voor GMP van EU-inspectoraten voor producenten van de geneesmiddelen in landen buiten de EU, samen met de verklaring van kwaliteitsbeleid van de producent voor geneesmiddelaafgifte in de EU, als aanvaardbaar beoordeeld. Samengevat kan worden gesteld dat de verstrekte informatie in het algemeen toereikend was; er werd echter een aantal onopgeloste kleine problemen gesignaleerd. Het CHMP is van oordeel dat een toezegging om deze problemen aan te pakken voldoende is en om de administratieve werkzaamheden te verminderen wordt een algemene termijn van 1 jaar na de bekendmaking van de beslissing van de Europese Commissie voorgesteld om alle responsdocumenten als één gegevenspakket in te dienen (zie bijlage IV).

Geconcludeerd kan worden dat de harmonisatieprocedure leidde tot de goedkeuring door het CHMP van een geharmoniseerde set productinformatiepakketten voor de drie, in het toepassingsgebied opgenomen toedieningsvormen van Protium, en het CHMP was van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Protium en verwante namen als gunstig moet worden beoordeeld.

Samenvattend kan worden gesteld dat het CHMP de onderstaande reeks indicaties voor Protium en verwante namen goedkeurde:

20 mg maagsapresistente tabletten

- Symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte
- Voor langdurige behandeling en preventie van recidief van refluxoesofagitis

- Preventie van door niet-selectieve niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) geïnduceerde maag- en duodenumzweren bij risicopatiënten met een noodzaak van continue behandeling met een NSAID (zie rubriek 4.4)

40 mg maagsapresistente tabletten

- Refluxoesofagitis
- Eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in combinatie met een geschikte antibiotische behandeling bij patiënten met aan *H. pylori* gerelateerde ulcera
- Maag- en duodenumzweer
- Zollinger-ellisonsyndroom en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen

Intraveneus (i.v.) 40 mg poeder voor oplossing voor injectie

- Refluxoesofagitis
- Maag- en duodenumzweer
- Zollinger-ellisonsyndroom en andere pathologische hypersecretoire aandoeningen

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters tot doel had;

- de door de vergunninghouders voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters zijn beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

heeft het CHMP de wijziging geadviseerd van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters zijn weergegeven in bijlage III voor Protium en verwante namen (zie bijlage I). De aanbevolen voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen staan vermeld in bijlage IV.