

## **ANEKS II**

**WNIOSKI NAUKOWE ORAZ PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA  
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

## WNIOSKI NAUKOWE

### OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU PROTIUM I PRODUKTÓW POWIĄZANYCH (PATRZ ANEKS I)

Preparat Protium (pantoprazol) jest inhibitorem pompy protonowej i jest stosowany w leczeniu choroby refluksowej przełyku (GERD) – schorzenia, w którym cofanie się kwasu z żołądka wywołuje zgagę i uszkodzenie przełyku. Preparat ten jest także stosowany w leczeniu schorzeń, w których w żołądku wytwarzane są zbyt duże ilości kwasu, takich jak zespół Zollingera–Ellisona. Lek działa poprzez zmniejszanie ilości kwasu wytwarzanego w żołądku. Pantoprazol nie jest zarejestrowany w Islandii i na Malcie. We wszystkich pozostałych państwach UE i w Norwegii zarejestrowane są tabletki dojelitowe pantoprazolu o mocy 20 mg i 40 mg. W Bułgarii, Estonii, na Litwie i Łotwie brak jest pozwoleń na dopuszczenie do obrotu pantoprazolu w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania dożylnego. Preparat Protium został uwzględniony w wykazie produktów, których charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) przeznaczone są do harmonizacji, sporządzonym przez CMD(h) zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami. W porozumieniu z EMEA podczas wymienionej procedury ujednoczono również moduł 3.

#### **Punkt 4.1: Wskazania do stosowania**

Wskazania proponowane dla pantoprazolu w tabletkach dojelitowych o mocy 20 mg:

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego. Na poparcie leczenia łagodnej postaci choroby refluksowej i towarzyszących jej objawów przedstawiono kilka badań z udziałem dorosłych pacjentów z łagodną postacią GERD, w których wykazano wyższość pantoprazolu nad placebo i ranitydyną w łagodzeniu głównych objawów GERD (zgagi, cofania się kwasów, bólu podczas połykania) i gojeniu uszkodzeń oraz działanie porównywalne do omeprazolu i lanzoprazolu pod względem stopnia łagodzenia objawów i gojenia uszkodzeń u pacjentów z łagodną postacią GERD. Znalazło to poparcie w wielu wytycznych, w których zaleca się stosowanie inhibitorów pompy protonowej w GERD niezależnie od nasilenia choroby. Na poparcie leczenia długoterminowego i zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku podmiot odpowiedzialny podsumował 7 badań dotyczących oceny leczenia długoterminowego (od 6 do 12 miesięcy), w których wykazano większą skuteczność pantoprazolu w utrzymywaniu wskaźników wyleczenia i częstości nawrotów w porównaniu z placebo i ranitydyną. Wykazano, że nawrót nadżerkowego zapalenia przełyku u osób z GERD występuje o wiele rzadziej podczas leczenia inhibitorami pompy protonowej, a stosowanie dawek podtrzymujących inhibitorów pompy protonowej prowadziło do lepszej kontroli objawów refluksu w porównaniu z placebo. Również w przypadku choroby nienadżerkowej leczenie inhibitorami pompy protonowej okazało się uzasadnioną strategią opanowania objawów, ale znaczenie codziennego leczenia podtrzymującego jest mniej jasne niż stosowania na żądanie.

Na poparcie zapobiegania owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywoływanych przez nioselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne przedstawiono podsumowanie trzech badań klinicznych, w których wykazano wyższość pantoprazolu nad placebo i misoprostolem i podobną skuteczność w porównaniu z omeprazolem. Związek pomiędzy stosowaniem NLPZ a występowaniem powikłań górnego odcinka przewodu pokarmowego jest dobrze ustalony, a dowody na to, że kwas nasila uszkodzenie wywoływane przez NLPZ, stanowią przesłankę do minimalizowania tego rodzaju uszkodzeń poprzez zahamowanie wytwarzania kwasu.

Podsumowując, na podstawie danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny i istniejących dowodów klinicznych CHMP przyjął trzy ujednoczone wskazania do stosowania pantoprazolu w tabletkach dojelitowych o mocy 20 mg.

Wskazania do stosowania pantoprazolu w tabletkach dojelitowych o mocy 40 mg:

CHMP zapoznał się z przedstawionymi wynikami badań klinicznych z randomizacją wskazujących, że pantoprazol jest skuteczniejszy od placebo i ranitydyny w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią refluksowego zapalenia przełyku i równoważny pod względem odsetków wyzdrowienia do 4/8-tygodniowego i/lub ustąpienia objawów do 2/4-tygodniowego leczenia omeprazolem,

esomeprazolem i lanzoprazolem. Wiele danych przemawia za leczeniem pacjentów z objawami GERD ze strony przełyku za pomocą leków antysekrecyjnych i istnieją wystarczające dowody na to, że u tych pacjentów inhibitory pompy protonowej jako klasa leków są skuteczniejsze od antagonistów receptora H<sub>2</sub>.

Na poparcie terapii skojarzonej z dwoma właściwymi antybiotykami w eradykacji *H. pylori* u pacjentów z wrzodami trawiennymi w celu zmniejszenia nawrotów owrzodzeń żołądka i dwunastnicy wywołanych przez ten drobnoustrój dostępna jest rozległa wiedza dotycząca znaczenia inhibitorów pompy protonowej w eradykacji *H. pylori*. Obecnie owrzodzenia związane z zakażeniem *H. pylori* można leczyć, można też zapobiegać ich nawrotom; wykazano, że u niestosujących NLPZ osób z zakażeniem *H. pylori* pantoprazol jest skuteczniejszy od placebo w zapobieganiu wrzodom trawiennym i krwawieniom z górnego odcinka przewodu pokarmowego po sześciu miesiącach. Główną przyczyną niepowodzenia leczenia jest oporność na antybiotyki i z uwagi na lokalną zmienność częstości występowania oporności *H. pylori* skuteczność eradykacji można poprawić, stosując alternatywne antybiotyki w zależności od lokalnie występującej oporności. W odniesieniu do owrzodzeń dwunastnicy przedstawiono dane z wielu badań z randomizacją, w których porównywano pantoprazol z ranitydyną. Wykazano wyższość pantoprazolu nad ranitydyną i porównywalne odsetki wyzdrowienia po 2–4 tygodniach leczenia omeprazolem. W badaniu z randomizacją dotyczącym ustalenia dawki wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy dawkami 20 mg i 40 mg wskazujące, że pantoprazol w dawce dobowej 40 mg jest zalecaną skuteczną i bezpieczną dawką. Na poparcie wskazania w chorobie wrzodowej żołądka przedstawiono dane z dwóch badań klinicznych i jednej metaanalizy. W badaniach wykazano, że pantoprazol jest skuteczniejszy od ranitydyny i porównywalny z omeprazolem w gojeniu owrzodzeń, podczas gdy wyniki metaanalizy sugerują, że lekiem pierwszego rzutu u chorych z rozpoznaniem owrzodzeniem żołądka powinien raczej być inhibitor pompy protonowej niż antagonist receptoru H<sub>2</sub>.

Ponadto na poparcie stosowania preparatu w zespole Zollingera–Ellisona i innych chorobach z nadmiernym wydzielaniem przedstawiono wyniki dwóch badań dotyczących porównania skuteczności pantoprazolu w zmniejszaniu wydzielania kwasu żołądkowego u 11 pacjentów z zespołem Zollingera–Ellisona wcześniej leczonych omeprazolem i lanzoprazolem. Wykazano, że skuteczność pantoprazolu pod względem mocy antysekrecyjnej jest tak sama jak innych inhibitorów pompy protonowej. W wielu badaniach wykazano, że inhibitory pompy protonowej są skuteczne i dobrze tolerowane u pacjentów ze schorzeniami z nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego i z tego powodu są one obecnie środkami antysekrecyjnymi z wyboru w kontroli nadmiernego wydzielania kwasu żołądkowego. Podsumowując, na podstawie danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny i istniejących dowodów klinicznych proponowane wskazania zostały uznane za właściwe. CHMP zaproponował jednak nowe sformułowanie w przypadku refluksowego zapalenia przełyku stopnia umiarkowanego i ciężkiego z uwzględnieniem obecnej klasyfikacji choroby refluksowej przełyku. Oprócz tego uproszczono wskazanie do stosowania w eradykacji *H. pylori*.

CHMP przyjął cztery ujednolicone wskazania do stosowania pantoprazolu w tabletkach dojelitowych o mocy 40 mg.

Wskazania proponowane dla pantoprazolu 40 mg do stosowania dożylnego:

Na poparcie wskazania w chorobie wrzodowej dwunastnicy, chorobie wrzodowej żołądka oraz refluksowym zapaleniu przełyku stopnia umiarkowanego i ciężkiego przedstawiono badania metodą próby otwartej, w których wykazano porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo pantoprazolu w dawce 40 mg/dobę stosowanego doustnie i pantoprazolu w dawce 40 mg/dobę stosowanego dożylnie w leczeniu refluksowego zapalenia przełyku i równoważność preparatów pantoprazolu w dawce 40 mg w postaci do stosowania doustnego i dożylnego pod względem zdolności do zmniejszania wydzielania kwasu żołądkowego. Leczenie pantoprazolem w tych badaniach było dobrze tolerowane i miało korzystny profil korzyści do ryzyka. Na poparcie stosowania w zespole Zollingera–Ellisona i innych chorobach z nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego przedstawiono wyniki dwóch badań wskazujące, że pantoprazol w dawce 80 mg stosowany dożylnie dwa razy dziennie przez okres do 6 dni jest skuteczny i bezpieczny w kontrolowaniu wydzielania kwasu żołądkowego. W kolejnym badaniu z udziałem pacjentów

z zespołem Zollingera–Ellisona leczonych stałymi dawkami inhibitora pompy protonowej stosowanymi doustnie wykazano, że przejście na pantoprazol podawany dożylnie w dawce 80–120 mg co 8–12 godzin prowadziło do opanowania wydzielania kwasu żołądkowego. CHMP uznał, że udowodniona kliniczna skuteczność pantoprazolu 40 mg podawanego doustnie i wykazana równoważność pantoprazolu 40 mg podawanego doustnie i pantoprazolu 40 mg podawanego dożylnie uzasadniają wskazanie w leczeniu refluksowego zapalenia przełyku umiarkowanego i ciężkiego stopnia, choroby wrzodowej dwunastnicy, choroby wrzodowej żołądka oraz zespołu Zollingera–Ellisona i innych chorób związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego.

CHMP zauważył, że wszystkie wskazania były wcześniej w pełni uzasadnione, i przyjął trzy ujednoczone wskazania do stosowania dożylnych preparatów w dawce 40 mg.

#### **Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania**

##### Pantoprazol w tabletkach dojelitowych o mocy 20 mg

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego i przyjął ujednoczoną treść tego punktu ChPL. Zwrócono uwagę, że jednoczesne przyjmowanie posiłku nie ma wpływu na AUC ani maksymalne stężenie w surowicy, ale wzrasta zmienność opóźnienia czasowego. Ujednoczono zalecenia, że tabletek nie należy żuć ani kruszyć i że należy połykać je w całości 1 godzinę przed posiłkiem, popijając wodą.

Omówiono bezpieczeństwo stosowania w długotrwałym leczeniu i zebrano odpowiednie dane, ponieważ pierwotne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewnia o długoterminowym bezpieczeństwie stosowania.

Leczenie trwające 2–4 tygodnie zwykle prowadzi do ustąpienia objawów, a jeśli to nie wystarcza, zazwyczaj objawy ustępują w ciągu kolejnych 4 tygodni leczenia u pacjentów w wieku od 12 lat. Po uzyskaniu ustąpienia objawów można kontrolować nawroty objawów, stosując leczenie na żądanie w dawce 20 mg na dobę w razie potrzeby.

Uznano, że pacjenci poddani leczeniu długoterminowemu powinni być poddani regularnej obserwacji, zwłaszcza jeśli okres leczenia jest dłuższy niż 1 rok. Jeśli chodzi o stosowanie u młodzieży i bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci, z powodu ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej nie zaleca się stosowania preparatu Protium u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Jeśli chodzi o stosowanie na żądanie, wykazano, że pantoprazol w dawce dobowej 20 mg stosowany przez 4 tygodnie jest skutecznym i bezpiecznym leczeniem łagodnej postaci GERD i związanych z nią objawów i że wydłużenie czasu trwania leczenia do 8 tygodni prowadziło do zwiększenia odsetka wyzdrowienia. CHMP uznał, że leczenie na żądanie jest właściwą opcją w objawowym leczeniu choroby refluksowej żołądkowo-przełykowej.

W odniesieniu do specjalnych populacji pacjentów CHMP zwrócił uwagę na specjalne ostrzeżenie dotyczące pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby, zalecające monitorowanie stężenia enzymów wątrobowych i przerwanie leczenia w ciężkiej niewydolności wątroby, i uznał, że nie należy przekraczać dobowej dawki 20 mg pantoprazolu. Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i osób w podeszłym wieku nie jest konieczne, ponieważ pantoprazol jest eliminowany głównie w wątrobie, a więc eliminacja pantoprazolu jest w małym stopniu zakłócana przez zaburzenia czynności nerek, a niewielkie zwiększenie AUC i  $C_{max}$  u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi ochotnikami nie ma znaczenia klinicznego.

##### Pantoprazol w tabletkach dojelitowych o mocy 40 mg

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego i przyjął ujednoczoną treść tego punktu ChPL. Przyjęto takie samo zalecenie dotyczące sposobu przyjmowania tabletek jak w przypadku dawki 20 mg. Dawka, sposób stosowania i czas trwania leczenia są zgodne z praktyką kliniczną. Eksperti jednogłośnie zalecają dawkowanie inhibitorów pompy protonowej dwa razy na dobę w celu

poprawy łagodzenia objawów u pacjentów z zespołem przełykowym GERD w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi mimo stosowania raz na dobę. Przedstawione metaanalizy i badania kliniczne z grupami kontrolnymi potwierdzają skuteczność proponowanych schematów leczenia skojarzonego w eradykacji *H. pylori*, ale istnieją duże rozbieżności pomiędzy państwami członkowskimi. W Europie do eradykacji *H. pylori* powszechnie stosowane są: klarytromycyna, metronidazol, tynidazol i amoksylicyna, jednak częstość występowania oporności drobnoustrojów w przypadku *H. pylori* cechuje zmienność regionalna i poprawę stopnia eradykacji można uzyskać dzięki zastosowaniu różnych antybiotyków w zależności od lokalnej oporności. Dyskusyjna jest również najskuteczniejsza długość leczenia, ponieważ wytyczne europejskie stoją w sprzeczności z wynikami ostatnio przeprowadzonych badań, które mogą odzwierciedlać zmienną oporność w obrębie ocenianych populacji. Obecnie nadal obowiązującym i korzystnym ekonomicznie czasem trwania leczenia jest terapia potrójna przez okres 7 dni. CHMP uznał, że optymalnym czasem trwania leczenia jest 1 tydzień i że w indywidualnych przypadkach można zalecić kolejny cykl leczenia siedmiodniowego. Ustalono tekst dotyczący „oficjalnych wytycznych lokalnych”, ponieważ umożliwi on włączenie różnych antybiotyków bez podawania wszystkich alternatywnych metod stosowanych w różnych krajach.

Na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych uznano, że ujednoczone wytyczne dawkowania w przypadku monoterapii stosowanej wtedy, kiedy niewskazane jest leczenie skojarzone, oraz dawkowanie w zespole Zollingera–Ellisona i innych chorobach z nadmiernym wydzielaniem są uzasadnione. Zgodnie z oceną tabletek dojelitowych o mocy 20 mg nie zaleca się stosowania preparatu Protium u dzieci w wieku poniżej 12 lat. CHMP ustalił także, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dobowej dawki 20 mg pantoprazolu. U pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne, ponieważ pantoprazol jest eliminowany głównie przez wątrobę, zatem dysfunkcja nerek ma minimalny wpływ na eliminację leku.

Z uwagi na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego w eradykacji *H. pylori* u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, u tych pacjentów nie należy stosować preparatu Protium jako składnika terapii skojarzonej. U osób w podeszłym wieku i pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne.

#### Pantoprazol 40 mg do stosowania dożylnego

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego i przyjął ujednoczoną treść tego punktu ChPL. Na podstawie dostępnych danych dotyczących pantoprazolu 40 mg podawanego doustnie i równoważności farmakodynamicznej i terapeutycznej pantoprazolu 40 mg w stosowaniu dożylnym dawka i schemat stosowania we wskazaniach są właściwe. Doświadczenia dotyczące stosowania u dzieci są ograniczone, a zatem nie zaleca się podawania preparatu Protium 40 mg w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, do czasu aż dostępne będą dalsze dane. Zalecenia dotyczące dawkowania w specjalnych populacjach zostały zamieszczone w punkcie 4.2. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 20 mg, natomiast proponowane dawkowanie 40 mg co drugi dzień nie znajduje poparcia z uwagi na brak danych dotyczących skuteczności.

#### **Punkt 4.3 – Przeciwwskazania**

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą pantoprazolu w tabletkach o mocy 20 mg i przyjął ujednoczony tekst. Do punktów 4.4 i 4.5 przeniesiono informacje dotyczące interakcji pomiędzy atazanawirem i innymi inhibitorami pompy protonowej. Dane z piśmiennictwa wskazują na istnienie takich interakcji związanych ze zmianami pH żołądka, które mogą prowadzić do zmniejszenia dostępności biologicznej atazanawiru i innych leków stosowanych w HIV, których wchłanianie zależy od pH. Jednak z uwagi na możliwość opanowania takiej sytuacji ustalenie przeciwwskazania jest niewłaściwe. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru z inhibitorami pompy protonowej, a w przypadkach, gdy łączne stosowanie tych leków jest nieuniknione, zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne i unikanie wysokich dawek inhibitora pompy protonowej. W punkcie 4.5 podano, że jednoczesne stosowanie atazanawiru i innych leków przeciwi

HIV, których wchłanianie zależy od pH, z inhibitorami pompy protonowej może prowadzić do znacznego zmniejszenia dostępności biologicznej tych leków przeciwwirusowych, co może mieć niekorzystny wpływ na ich skuteczność. Zdaniem CHMP przeciwwskazanie do stosowania pantoprazolu o mocy 20 mg u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby jest nieuzasadnione.

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą pantoprazolu w tabletkach o mocy 40 mg i przyjął ujednolicony tekst. Osoby z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby mogą wymagać zmniejszenia dawek pantoprazolu, a podczas leczenia pantoprazolem należy regularnie monitorować stężenie enzymów wątrobowych. Ponieważ nie oceniono skuteczności niskiej dawki (20 mg) pantoprazolu jako składnika terapii potrójnej w eradykacji *H. pylori*, stosowanie preparatu Protium jest przeciwwskazane i u tych pacjentów nie należy stosować dawek potrzebnych do eradykacji tego zakażenia (40 mg dwa razy dziennie). W celu zmniejszenia ryzyka w tej populacji pacjentów twierdzenie zostało przeniesione do punktu 4.2. W odniesieniu do nadwrażliwości i jednoczesnego stosowania z atazanawirem zastosowanie mają komentarze przedstawione dla tabletek o mocy 20 mg.

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą pantoprazolu w dawce 40 mg do stosowania dożylnego i przyjął ujednolicony tekst, zwłaszcza w odniesieniu do nadwrażliwości na substancję czynną i inne składniki. W odniesieniu do nadwrażliwości i jednoczesnego stosowania z atazanawirem zastosowanie mają komentarze przedstawione dla tabletek o mocy 20 mg.

#### **Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego dla tego punktu. Na poparcie twierdzenia dotyczącego możliwego zwiększenia występowania zakażeń żołądkowo-jelitowych przedstawiono wyniki badania z grupą kontrolną, w którym porównano 6 414 pacjentów z epizodem zapalenia żołądka i jelit ze zdrową grupą kontrolną liczącą 50 000 osób i wykazano, że stosowanie inhibitorów pompy protonowej wiąże się ze wzrostem ryzyka bakteryjnego zapalenia żołądka i jelit, niezależnie od czasu trwania leczenia. Podwojenie dawki inhibitora pompy protonowej jeszcze bardziej zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia żołądka i jelit wywołanego najczęściej zakażeniem *Campylobacter* i *Salmonella*. CHMP zauważył także, że doniesienia z opublikowanego piśmiennictwa dotyczącego jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej i kłopidogrelu sugerują, że u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej może dochodzić do obniżenia skuteczności kłopidogrelu, i poprosił podmiot odpowiedzialny o omówienie tej potencjalnej interakcji. Podmiot odpowiedzialny omówił jednoczesne stosowanie inhibitorów pompy protonowej i kłopidogrelu, zwracając uwagę na tendencję do występowania klinicznych interakcji pomiędzy inhibitorami pompy protonowej a kłopidogrelem. Uznano jednak, że dane epidemiologiczne są sprzeczne i niejednolite, a w badaniach do oceny klinicznego profilu PK/PD nie wykazano żadnego wpływu (zwłaszcza pantoprazolu) na przeciwplatekocytowe działanie kłopidogrelu, co stanowi podstawę do odrzucenia obaw. CHMP zapytał o stanowisko w tej kwestii grupę roboczą ds. skuteczności EWP-CVS. Grupa EWP-CVS uznała, że nie istnieją dowody na poparcie istnienia interakcji pomiędzy pantoprazolem a kłopidogrelem. CHMP uznał więc, że twierdzenie dotyczące tej interakcji jest bezpodstawne. Ostatecznie CHMP przyjął ujednolicony tekst punktu 4.4.

Specjalnie w odniesieniu do tabletek o mocy 20 mg zamieszczono twierdzenie zalecające, by pacjenci poddani leczeniu długoterminowemu byli poddawani regularnej obserwacji, zwłaszcza kiedy czas leczenia przekracza jeden rok. Dodano ostrzeżenia dotyczące zapobiegania owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym przez NLPZ. Specjalnie dla tabletek o mocy 40 mg zamieszczono informacje dotyczące pacjentów z zespołem Zollingera–Ellisona i innymi chorobami z nadmiernym wydzielaniem i usunięto twierdzenie: „Rozpoznanie refluksowego zapalenia przełyku powinno być potwierdzone w badaniu endoskopowym”, jako że nie jest to już stosowane w praktyce klinicznej. Dodano ostrzeżenia związane z długoterminowym leczeniem i zapobieganiem owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym przez NLPZ i utrzymano twierdzenie dotyczące pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby.

#### **Punkt 4.5 – Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego i przyjął ujednoczoną treść tego punktu ChPL. Uzgodniono szczególnie opis szlaku metabolicznego, który w odpowiedni sposób odzwierciedla znane fakty na temat metabolizmu pantoprazolu i tekst dotyczący interakcji z antybiotykami. Specjalna wzmianka dotycząca lewonorgestrelu i etynyloestradiolu jest uzasadniona, ponieważ nie można zastosować ogólnego przeniesienia na całą grupę doustnych leków antykoncepcyjnych. Uzasadnione jest zamieszczenie substancji wpływających na CYP 3A4 lub CYP 2C19 (takich jak karbamazepina, diazepam, glibenklamid i nifedypina). Zamieszczenie takich substancji, jak diklofenak, naproksen czy piroksykam jest uzasadnione z powodu zalecanego łącznego przepisywania zgodnie ze wskazaniem w zapobieganiu owrzodzeniom związanym ze stosowaniem NLPZ, i substancje te zostały wymienione osobno. Osobną wzmiankę dotyczącą kofeiny i etanolu uzasadnia powszechne stosowanie tych substancji.

#### **4.6 – Ciąża i laktacja**

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego i przyjął ujednoczoną treść tego punktu dotyczącą wszystkich postaci preparatu Protium. Chociaż wyniki jednego badania wielośrodkowego wskazują, że stosowanie inhibitorów pompy protonowej w pierwszym trymestrze ciąży nie wpływa na wzrost ryzyka wad rozwojowych płodu, doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania w czasie ciąży jest ograniczone. Zatem pantoprazol powinien być stosowany wyłącznie w przypadkach, kiedy korzyści płynące z leczenia przewyższają możliwe ryzyko. To samo odnosi się do okresu laktacji. Oprócz zgłoszenia jednego przypadku, który wskazywał na niewielkie obciążenie dla dziecka, brak innych doświadczeń klinicznych. Obecnie punkt 4.6 stanowi, że *„decyzja odnośnie do kontynuacji lub zaprzestania karmienia piersią bądź kontynuacji lub zaprzestania stosowania preparatu Protium powinna być podejmowana na podstawie rozważenia korzyści wynikających dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikającej z prowadzenia leczenia preparatem Protium”*.

#### **Punkt 4.7 – Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego i przyjął ujednoczoną treść tego punktu dotyczącą wszystkich postaci preparatu Protium. Ponieważ podmiot odpowiedzialny przedstawił badanie przeprowadzone w celu dostarczenia informacji dotyczących wpływu pantoprazolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, punkt 4.7 obecnie stanowi, że *„mogą wystąpić reakcje niepożądane na lek, takie jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn”*.

#### **Punkt 4.8 – Działania niepożądane**

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego i przyjął ujednoczoną treść tego punktu dotyczącą wszystkich postaci preparatu Protium. Objasniono ogólny tekst przedstawiający klasyfikację wg częstości występowania i reakcje niepożądane zgłaszane podczas obserwacji po dopuszczeniu do obrotu i dokonano ponownej oceny częstości występowania wielu zdarzeń. Przed wszystkim do listy działań niepożądanych dodano ginekomastię. Po ocenie metody i podejścia statystycznego wraz z przedstawionymi danymi CHMP uznał, że ustalone częstości występowania były właściwe.

#### **Punkt 4.9 – Przedawkowanie**

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego i przyjął ujednoczoną treść tego punktu ChPL. Nie przewiduje się szczególnych zagrożeń w związku z przedawkowaniem i podmiot odpowiedzialny zacytował wiele badań, w których wykazano, że doustne dawki równe 120 mg/dobę, a nawet sięgające 320 mg/dobę przyjmowane od wielu lat w pojedynczych przypadkach i dawki dożylnie równe 240 mg były dobrze tolerowane.

#### **Punkt 5 – Właściwości farmakologiczne**

CHMP przyjął ujednoczony tekst dla wszystkich podpunktów punktu 5. Ujednoczono zwłaszcza tekst dotyczący ogólnych właściwości farmakokinetycznych, dostępności biologicznej, właściwości u pacjentów/w specjalnych populacjach pacjentów i u dzieci. W punkcie 6.6 dla postaci do stosowania dożylnego uzgodniono treść szczegółowej informacji dotyczącej przygotowania roztworu i specjalnych ostrzeżeń.

### **Harmonizacja w zakresie danych chemicznych, produkcyjnych i dotyczących kontroli**

W marcu 2009 r. podmiot odpowiedzialny przedstawił moduł 2.3 dla pantoprazolu w tabletkach dojelitowych 20 mg i 40 mg, a w grudniu 2009 r. dla pantoprazolu w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Moduł 3 dla pantoprazolu w tabletkach dojelitowych o mocy 20 mg i 40 mg i dla pantoprazolu w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań wydano w kwietniu 2009 r. Ujednoczono dokumentację dotyczącą substancji leczniczej i CHMP wziął pod uwagę monografię Farmakopei Europejskiej. CHMP uznał, że można zaakceptować ogólne informacje dotyczące substancji leczniczej. Zaakceptowano ogólne wyjaśnienie dotyczące budowy, sposób testowania serii, specyfikacje i testy stabilności. Podobnie ujednoczono dokumentację produktu leczniczego (tabletki dojelitowe). Charakterystyka tabletki, zgodność substancji pomocniczych z wymogami Farmakopei Europejskiej, specyfikacje dotyczące rozpuszczania, testy dotyczące barwników, obciążenie i zanieczyszczenia, certyfikaty analizy substancji referencyjnych oraz opakowania jednostkowe i zbiorcze uznano za zasadniczo możliwe do przyjęcia. Ponadto ujednoczono dokumentację produktu leczniczego (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Zasadniczo uznano, że opracowanie farmaceutyczne, wytwórcy i ich działalność, opakowania jednostkowe i zbiorcze, zastosowane substancje pomocnicze, specyfikacje dotyczące zwolnienia serii, specyfikacje dotyczące oceny dolnej granicy okresu trwałości, zawartość substancji dodatkowych, badanie czystości szczytowej, wzorce substancji czynnej i substancji pokrewnych oraz stabilność produktu leczniczego są możliwe do przyjęcia.

W odniesieniu do modułu 1 przyjęto przedłożone obecne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich wytwórców produktów leczniczych w krajach UE i certyfikaty GMP inspektoratów UE dla wytwórców produktów leczniczych w krajach spoza UE wraz z deklaracją osoby wykwalifikowanej wytwórcy dotyczącą zwalniania produktu leczniczego w UE. Podsumowując, przedstawione informacje były zasadniczo odpowiednie, jednak wykryto wiele nierozstrzygniętych pomniejszych zagadnień. Zdaniem CHMP poczyniono wystarczające uzgodnienia w kwestii rozwiązania tych problemów i aby ograniczyć prace administracyjne, zaproponowano ogólnie obowiązujący okres 1 roku po wydaniu opinii przez Komisję Europejską na dostarczenie wszystkich dokumentów odpowiedzi w jednym komplecie danych (patrz Aneks IV).

Procedura harmonizacyjna doprowadziła do przyjęcia przez CHMP ujednoczonego zbioru informacji o produkcie dla trzech postaci preparatu Protium objętych oceną i CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla preparatu Protium i produktów powiązanych jest korzystny.

Podsumowując, CHMP przyjął następujące zestawy wskazań do stosowania preparatu Protium i produktów powiązanych:

#### Tabletki dojelitowe o mocy 20 mg

- objawowa choroba refluksowa żołądkowo-przelykowa;
- długoterminowe leczenie nawrotów refluksowego zapalenia przełyku i zapobieganie im;
- zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy wywołanym przez nieselektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u pacjentów z grupy ryzyka wymagających przewlekłego leczenia za pomocą NLPZ (patrz punkt 4.4).

#### Tabletki dojelitowe o mocy 40 mg

- refluksowe zapalenie przełyku;



- eradykacja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami u pacjentów z owrzodzeniami związanymi z zakażeniem *H. pylori*;
- choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy;
- zespół Zollingera–Ellisona i inne choroby z nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego.

Postać do stosowania dożylnego (40 mg), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

- refluksowe zapalenie przełyku;
- choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy;
- zespół Zollingera–Ellisona i inne choroby związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego;

#### **PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA**

Zważywszy, że:

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyk produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,

- charakterystyka produktów leczniczych, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej w Komitecie,

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Protium i produktów powiązanych (patrz Aneks I). Warunki pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu przedstawiono w Aneksie IV.