

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍ SOMNEJ
INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU PROTIUM A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Liek Protium (pantoprazol) je inhibítor protónovej pumpy a používa sa na liečbu gastroezofágového refluxu (GERD), čo je stav, pri ktorom spätný tok kyseliny zo žalúdka spôsobuje pálenie záhy a poškodenie pažeráka (ezofágu). Liek sa tiež používa na liečbu stavov, pri ktorých žalúdok vytvára príliš veľa kyseliny, ako napríklad Zollingerov-Ellisonov syndróm. Liek účinkuje tak, že znižuje množstvo kyseliny vytvorenej v žalúdku. Pantoprazol nie je registrovaný na Islande a na Malte. V ostatných krajinách EÚ a v Nórsku je pantoprazol 20 mg a 40 mg, gastrorezistentné tablety, registrované. V Bulharsku, Estónsku, Litve a Lotyšsku nie je povolený intravenózný pantoprazol prášok na injekčný roztok. Liek Protium bol zahrnutý do zoznamu produktov pre harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý navrhla Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky v súlade s článkom 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení. Počas tohto postupu bol tiež harmonizovaný modul 3 po schválení agentúrou EMEA.

Časť 4.1: Terapeutické indikácie

Indikácie navrhnuté pre pantoprazol 20 mg gastrorezistentné tablety:

Výbor CHMP zaregistroval návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh. Čo sa týka liečby mierneho refluxu a súvisiacich symptómov, v niekoľkých štúdiách skúmajúcich dospelých pacientov s miernym gastroezofágovým refluxom sa dokázalo, že pantoprazol je pri zmiernení kľúčových symptómov gastroezofágového refluxu (pálenie záhy, kyslá regurgitácia, bolesť pri prehĺtaní) a hojení lézií účinnejší ako placebo a ranitidín a je porovnateľný s omeprazolom a lansoprazolom pri zmiernení symptómov a hojení v prípade pacientov s miernym gastroezofágovým refluxom. Tieto výsledky boli podporené niekoľkými usmerneniami odporúčajúcimi používanie inhibítorov protónovej pumpy (ďalej len „PPI“) v prípade gastroezofágového refluxu bez ohľadu na závažnosť ochorenia. Pokiaľ ide o dlhodobý manažment a prevenciu relapsu refluxnej ezofagitídy, držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh zhrnul 7 štúdií dlhodobej liečby (6 až 12 mesiacov), v ktorých sa preukázalo, že pantoprazol je pri udržaní miery hojenia a relapsu účinnejší ako placebo a ranitidín. Dokázalo sa, že relaps erozívnej ezofagitídy v prípade jedincov s gastroezofágovým refluxom sa dramaticky znížil po liečbe pomocou PPI a symptómy refluxu boli tiež lepšie kontrolované liečbou liekmi PPI v udržiavacej dávke v porovnaní s placebom. V prípade neerozívneho ochorenia sa liečba pomocou PPI ukázala ako primeraná stratégia na kontrolu symptómov, ale úloha dennej udržiavacej liečby je menej jasná ako použitie liekov v akútnych prípadoch.

Pokiaľ ide o prevenciu žalúdočných a dvanástnikových vredov vyvolaných neselektívnymi nesteroidnými protizápalovými liekmi (ďalej len „NSAID“), bol predložený súhrn troch klinických štúdií dokazujúci lepšiu účinnosť pantoprazolu v porovnaní s placebom a misoprostolom a podobnú účinnosť, ako má omeprazol. Súvislosť medzi NSAID a komplikáciami v hornej časti gastrointestinálneho traktu sa považuje za dobre známu a dôkaz, že kyselina zhoršuje poškodenie vyvolané liekmi NSAID, tvorí logický základ pre minimalizáciu takéhoto poškodenia potlačením tvorby kyseliny.

Výbor CHMP teda vzhľadom na údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, a na existujúce klinické dôkazy prijal tri harmonizované terapeutické indikácie pre 20 mg gastrorezistentné tablety.

Indikácie navrhnuté pre pantoprazol 40 mg gastrorezistentné tablety:

Výbor CHMP zaregistroval predložené výsledky randomizovaných klinických skúšok dokazujúcich, že pantoprazol je v prípade pacientov s miernou a závažnou refluxnou ezofagitídou terapeuticky účinnejší ako placebo a ranitidín a má rovnakú mieru hojenia po 4/8 týždňoch a/alebo zmiernenie symptómov po 2/4 týždňoch liečby omeprazolom, esomeprazolom a lansoprazolom. Mnohé údaje podporujú liečbu pacientov so syndrómom ezofágového syndrómu GERD antisekrečnými liekmi

a existuje dostatočný dôkaz, že PPI sú v prípade týchto pacientov ako trieda liekov účinnejšie než antagonistu receptora H2.

Pokiaľ ide o kombináciu s dvomi vhodnými antibiotikami na likvidáciu *H. pylori* v prípade pacientov s peptickými vredmi s cieľom znížiť návrat dvanástnikových a žalúdočných vredov zapríčinených týmto mikroorganizmom, existujú rozsiahle poznatky o likvidácii *H. Pylori* a o úlohe liekov PPI. Vredy spojené s infekciou mikroorganizmom *H. Pylori* sa v súčasnosti dajú liečiť a dá sa predchádzať ich návratu a v prípade pacientov infikovaných mikroorganizmom *H. Pylori*, ktorí ešte neboli liečení liekmi NSAID, je pri prevencii peptického vredu a krvácaní v hornej časti gastrointestinálneho traktu účinnejší pantoprazol po šiestich mesiacoch liečby ako placebo. Hlavnou príčinou neúspešnosti liečby je antibiotická rezistencia a keďže rozšírená rezistencia mikroorganizmu *H. pylori* prejavuje regionálnu variabilitu, alternatívne antibiotiká môžu na základe miery lokálnej rezistencie zlepšiť mieru likvidácie tohto mikroorganizmu. Pokiaľ ide o dvanástnikový vred, boli predložené údaje z niekoľkých randomizovaných skúšok porovnávajúcich pantoprazol s ranitidínom. Dokázala sa lepšia účinnosť pantoprazolu v porovnaní s ranitidínom a porovnateľné miery hojenia po dvoch až štyroch týždňoch liečby omeprazolom. V jednej randomizovanej štúdii skúmajúcej dávkovanie sa preukázali štatisticky významné rozdiely medzi dávkou 20 mg a 40 mg, z čoho vyplýva, že pantoprazol v dennej dávke 40 mg je odporúčané účinné a bezpečné dávkovanie. Pokiaľ ide o žalúdočný vred, boli predložené údaje z dvoch klinických skúšok a jedna metaanalýza. V týchto skúškach sa preukázalo, že pantoprazol je pri hojení vredov účinnejší ako ranitidín a je porovnateľný s omeprazolom, kým z metaanalýzy vyplýva, že na liečbu prvej línie v prípade pacientov s diagnostikovaným žalúdočným vredom by sa mal prednostne použiť PPI namiesto antagonistu H2.

Pokiaľ ide o Zollingerov-Ellisonov syndróm (ZES) a ďalšie patologické hypersekrečné stavy, boli predložené údaje z dvoch štúdií porovnávajúcich účinnosť pantoprazolu pri znižovaní sekrécie kyseliny v žalúdku v prípade 11 pacientov so Zollingerovým-Ellisonovým syndrómom, ktorí predtým užívali omeprazol a lansoprazol. Dokázalo sa, že pantoprazol je rovnako účinný ako iné PPI, pokiaľ ide o antisekrečný účinok. V mnohých štúdiách sa ukázalo, že lieky PPI sú účinné a dobre tolerované v prípade pacientov s hypersekrečnými stavmi; teda v súčasnosti sú to antisekrečné lieky prvej voľby na kontrolu hypersekrécie žalúdočnej kyseliny. Na základe údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh a existujúcich klinických dôkazov, sa teda navrhnuté indikácie považovali za náležité; výbor CHMP však s ohľadom na súčasnú klasifikáciu gastroezofágového refluxu navrhol pre strednú a závažnú refluxnú ezofagitídu nové znenie. Tiež sa zjednodušila indikácia pre likvidáciu *H. Pylori*.

Výbor CHMP prijal štyri harmonizované terapeutické indikácie pre 40 mg gastrorezistentné tablety.

Indikácie navrhnuté pre intravenózne pantoprazol 40 mg:

Pokiaľ ide o dvanástnikový vred, žalúdočný vred, strednú a závažnú refluxnú ezofagitídu, v otvorených štúdiách sa preukázalo, že perorálny pantoprazol v dávke 40 mg/deň je pri liečbe refluxnej ezofagitídy porovnateľne účinný a bezpečný ako intravenózne pantoprazol v dávke 40 mg/deň a že perorálny pantoprazol 40 mg a intravenózne zmesi sú ekvivalentné v súvislosti s ich schopnosťou potláčať tvorbu žalúdočnej kyseliny. Liečba pantoprazolom bola v týchto štúdiách dobre tolerovaná a mala priaznivý pomer prínosu a rizika. Pokiaľ ide o Zollingerov-Ellisonov syndróm a ďalšie patologické hypersekrečné stavy, v dvoch štúdiách sa ukázalo, že intravenózne pantoprazol v dávke 80 mg dvakrát denne počas 6 dní je účinný a bezpečný na kontrolu žalúdočnej kyseliny. V jednej ďalšej štúdii pacientov so Zollingerovým-Ellisonovým syndrómom, ktorí dostávali stabilnú perorálnu liečbu liekmi PPI, sa dokázalo, že prechodom na intravenózne pantoprazol v dávke 80 mg až 120 mg každých 8 až 12 hodín je možné kontrolovať tvorbu kyseliny. Výbor CHMP usúdil, že dokázaná klinická účinnosť perorálneho pantoprazolu 40 mg a dokumentovaná ekvivalencia perorálneho pantoprazolu 40 mg a intravenózneho pantoprazolu 40 mg odôvodňuje jeho použitie pri liečbe strednej a závažnej refluxnej ezofagitídy, dvanástnikového vredu, žalúdočného vredu, Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a ďalších patologických hypersekrečných stavov.

Výbor CHMP vzal na vedomie, že všetky tieto indikácie už boli úplne odôvodnené a prijal tri harmonizované terapeutické indikácie pre 40 mg intravenózne zmesi.

Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania

Pantoprazol 20 mg gastrorezistentné tablety

Výbor CHMP vzal na vedomie návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a prijal harmonizovaný text pre túto časť. Poznamenalo sa, že súbežný príjem potravy nemá žiadny vplyv na AUC a maximálnu koncentráciu séra, ale že variabilita času oneskorenia sa zvýši. Boli harmonizované pokyny, že tablety sa nemajú žuvať ani drviť a majú sa prehltnúť celé a zapiť vodou 1 hodinu pred jedlom.

Diskutovalo sa o bezpečnosti pri dlhodobej liečbe a údaje získané od pôvodného schválenia produktu podporujú dlhodobú bezpečnosť.

Liečba trvajúca 2 až 4 týždne zvyčajne vedie k zmierneniu symptómov a ak takéto zmiernenie symptómov nie je dostatočné, za normálnych okolností sa v prípade pacientov od 12 rokov dosiahne do ďalších 4 týždňov. Keď sa dosiahlo zmiernenie symptómov, opakujúce sa symptómy sa v prípade potreby môžu kontrolovať pomocou režimu 20 mg raz denne.

Usúdilo sa, že dlhodobo liečení pacienti sa musia pravidelne sledovať, najmä keď prekročia dobu liečby 1 rok. Pokiaľ ide o použitie lieku v prípade dospievajúcich a bezpečnosť a účinnosť v prípade detí, liek Protium sa neodporúča používať v prípade detí mladších ako 12 rokov vzhľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti v tejto vekovej skupine.

Pokiaľ ide o liečbu na požiadanie, z údajov vyplýva, že pantoprazol v dennej dávke 20 mg počas 4 týždňov je účinný a bezpečný pri liečbe mierneho gastroezofágového refluxu a súvisiacich symptómov a že predĺženie liečby na 8 týždňov vedie k zvýšeniu kumulatívnych mier hojenia. Výbor CHMP súhlasil s tým, že liečba na požiadanie je vhodná pre symptomatický gastroezofágový reflux.

Pokiaľ ide o zvláštne skupiny pacientov, výbor CHMP poznamenal, že pre pacientov s narušenou funkciou pečene sú dostupné konkrétne informácie týkajúce sa sledovania pečeňových enzýmov a prerušenia liečby v prípade závažného poškodenia funkcie pečene, a dospel k záveru, že sa nemá prekročiť denná dávka pantoprazolu 20 mg. Úprava dávky sa v prípade pacientov s narušenou funkciou obličiek a v prípade starších pacientov nepovažuje za potrebnú, pretože pantoprazol sa vylučuje najmä pečeňou, teda vylučovanie pantoprazolu je minimálne ovplyvnené dysfunkciou obličiek a mierne zvýšenie AUC a C_{max} v prípade starších pacientov v porovnaní s mladšími dobrovoľníkmi sa nepovažuje za klinicky významné.

Pantoprazol 40 mg gastrorezistentné tablety

Výbor CHMP vzal na vedomie návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a prijal harmonizovaný text pre túto časť. Odporúčanie týkajúce sa užívania tabliet sa harmonizovalo s 20 mg zmesou. Dávka, schéma a dĺžka liečby sú v súlade s klinickou praxou. Názory odborníkov na odporúčanie dávkovania PPI dvakrát denne na väčšie zmiernenie symptómov v prípade pacientov s ezofágovým syndrómom GERD s nedostatočnou reakciou na liečbu raz denne sa zhodujú. Predložené metaanalýzy a kontrolované klinické štúdie podporujú účinnosť navrhnutých kombinácií na likvidáciu *H. Pylori*, ale medzi jednotlivými členskými štátmi sú veľké rozdiely. Na likvidáciu *H. pylori* sa v Európe bežne používa klaritromycín, metronidazol, tinidazol a amoxicilín, ale rozšírenou antimikrobiálnou rezistenciou *H. pylori* sa prejavuje regionálna variabilita a alternatívnymi antibiotikami založenými na mierach lokálnej rezistencie sa môže zlepšiť miera likvidácie tohto mikroorganizmu. Tiež sa diskutuje o najúčinnnejšej dĺžke liečby, pretože európske usmernenia sú v rozpore s nedávnymi štúdiami, čo môže odzrkadľovať meniace sa miery rezistencie v skúmaných skupinách pacientov. V súčasnosti je stále platná trojitá liečba trvajúca sedem dní, ktorá je tiež cenovo priaznivá. Výbor CHMP usúdil, že optimálna dĺžka liečby je jeden týždeň a že v individuálnych prípadoch by sa mohla odporúčať ďalšia sedemdnňová kúra. Text týkajúci sa „oficiálneho miestneho usmernenia“ sa schvaľuje, pretože umožňuje zahrnutie alternatívnych antibiotík bez uvedenia všetkých alternatív, ktoré sa používajú v rámci krajiny.

Harmonizované usmernenia pre dávkovanie pri monoterapii, kde sa nevolí kombinovaná liečba a dávkovanie pri Zollingerovom-Ellisonovom syndróme a ďalších patologických hypersekrečných stavoch sa na základe dostupných údajov z klinických štúdií považovali za opodstatnené. Liek Protium sa neodporúča podávať deťom mladším ako 12 rokov, a to v súlade s hodnotením 20 mg gastrorezistentných tabliet. Výbor CHMP tiež uviedol, že denná dávka 20 mg pantoprazolu sa nemá prekročiť v prípade pacientov so závažne narušenou funkciou pečene. V prípade pacientov s narušenou funkciou obličiek nie je potrebné upraviť dávkovanie, pretože pantoprazol sa vylučuje najmä pečeňou; vylučovanie je preto minimálne ovplyvnené dysfunkciou obličiek.

Liek Protium sa nemá používať na kombinovanú liečbu *H. pylori* v prípade pacientov s narušenou funkciou obličiek alebo so strednou alebo závažnou dysfunkciou pečene, pretože v súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti kombinovanej liečby v prípade týchto pacientov. V prípade starších pacientov a pacientov s mierne poškodenou funkciou pečene nie je potrebné upraviť dávkovanie.

Intravenózne pantoprazol 40 mg

Výbor CHMP vzal na vedomie návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a prijal harmonizovaný text pre túto časť. Dávka a schéma pre tieto indikácie sú na základe dostupných údajov pre perorálny pantoprazol 40 mg a farmakodynamické a terapeutické ekvivalencie intravenózneho pantoprazolu 40 mg primerané. Skúsenosti v prípade detí sú obmedzené a intravenózne liek Protium 40 mg prášok na injekčný roztok sa neodporúča podávať pacientom mladším ako 18 rokov, kým nebudú dostupné ďalšie údaje. Do časti 4.2 bolo zahrnuté odporúčané dávkovanie pre zvláštne skupiny pacientov. Pokiaľ ide o pacientov s narušenou funkciou pečene, odporúča sa maximálna denná dávka len 20 mg, ale nemôže sa podporiť navrhnuté dávkovanie 40 mg na ďalšie dni, pretože nie sú dostupné údaje o účinnosti.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Pokiaľ ide o pantoprazol 20 mg tablety, výbor CHMP vzal na vedomie návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a prijal harmonizovaný text. Interakcia medzi atazanavirom a ďalšími PPI sa presunula do časti 4.4 a 4.5. Z literatúry vyplýva, že táto interakcia existuje a je spojená so zmenami pH v žalúdku, čo môže viesť k zníženiu biologickej dostupnosti atazanaviru a ďalších liekov na HIV, ktorých absorpcia závisí od pH. Ale keďže sa to dá vyriešiť, kontraindikácia nie je vhodná. Súbežné podávanie atazanaviru s inhibítormi protónovej pumpy sa neodporúča a keď sa kombinácia atazanaviru s inhibítorom protónovej pumpy považuje za nevyhnutnú, odporúča sa pozorné klinické sledovanie, pričom sa treba vyhýbať vysokým dávkam inhibítorov protónovej pumpy. V časti 4.5 sa uvádza, že súbežné podávanie atazanaviru a ďalších liekov na HIV, ktorých absorpcia závisí od pH, s inhibítormi protónovej pumpy by mohlo viesť k podstatnému zníženiu biologickej dostupnosti liekov na HIV a mohlo by ovplyvniť ich účinnosť. Výbor CHMP nepovažoval za odôvodnené kontraindikovať pantoprazol 20 mg v prípade pacientov s narušenou funkciou pečene.

Pokiaľ ide o pantoprazol 40 mg tablety, výbor CHMP vzal na vedomie návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a prijal harmonizovaný text. Dávkovanie pantoprazolu sa možno bude musieť znížiť v prípade pacientov so závažne narušenou funkciou pečene a počas liečby pantoprazolom sa majú pravidelne sledovať pečeňové enzýmy. Keďže účinnosť nízkej dávky (20 mg) pantoprazolu pri trojitej liečbe na likvidáciu *H. pylori* sa neskúmala, použitie lieku Protium sa považuje za kontraindikované a dávka potrebná na likvidáciu tejto infekcie (40 mg dvakrát denne) sa nemôže týmto pacientom podávať. Na zníženie rizika v tejto skupine pacientov sa výrok presunul do časti 4.2. Pokiaľ ide o precitlivosť a súbežné použitie s atazanavirom, platia výroky pre dávku 20 mg tablety.

Pokiaľ ide o intravenózne pantoprazol 40 mg, výbor CHMP vzal na vedomie návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a prijal harmonizovaný text, najmä v súvislosti s precitlivosťou na účinnú látku alebo na niektorú z pomocných látok lieku. Pokiaľ ide o precitlivosť a súbežné použitie s atazanavirom, platia výroky pre dávku 20 mg tablety.

Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní lieku

Výbor CHMP vzal na vedomie návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh týkajúci sa tejto časti. Výrok o možnom zvýšení výskytu gastrointestinálnych infekcií má podporu v jednej prípadovej kontrolovanej štúdií porovnávajúcej 6 414 pacientov s epizódou gastroenteritídy s kontrolnou skupinou 50 000 zdravých jedincov, v ktorej sa dokazuje, že použitie liekov PPI je spojené so zvýšeným rizikom bakteriálnych gastroenteritíd bez ohľadu na dĺžku liečby. Zdvojnásobenie dávky PPI zvýšilo riziko gastroenteritídy, pričom najčastejšie boli za tieto udalosti zodpovedné mikroorganizmy *kampylobakter* a *salmonela*. Výbor CHMP si tiež všimol, že v publikovanej literatúre o súbežnom použití PPI a klopidogrelu sa naznačuje, že klopidogrel môže byť menej účinný v prípade pacientov užívajúcich PPI, a držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh požiadal, aby diskutoval o tejto možnej interakcii. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh diskutoval o súbežnom použití PPI a klopidogrelu a zaznamenal trend potenciálnej klinickej interakcie medzi PPI a klopidogrelom. Epidemiologické štúdie sa však považovali za rozporné a v heterogénnych a klinických štúdiách skúmajúcich farmakodynamiku a farmakokinetiku sa nedokázal žiadny vplyv na protizrážanlivý účinok klopidogrelu, konkrétne na pantoprazol, čo je uspokojivé. Výbor CHMP požiadal v tejto záležitosti o pomoc kardiovaskulárnu podskupinu Pracovnej skupiny pre účinnosť (ďalej len „EWP-CVS“). Podskupina EWP-CVS dospela k záveru, že nie je dostupný žiadny dôkaz podporujúci interakciu medzi pantoprazolom a klopidogrelom. Výbor CHMP preto rozhodol, že výrok týkajúci sa tejto interakcie je neopodstatnený. Výbor CHMP teda prijal harmonizovaný text pre časť 4.4.

Konkrétne pre 20 mg tablety bol vložený výrok o odporúčaní pravidelne sledovať dlhodobu liečbu pacientov, najmä ak dĺžka liečby prekročí 1 rok. Boli pridané upozornenia týkajúce sa prevencie žalúdočných a dvanástnikových vredov vyvolaných liekmi NSAID. Konkrétne pre 40 mg tablety sa vložila informácia týkajúca sa pacientov so Zollingerovým-Ellisonovým syndrómom a ďalšími patologickými hypersekrečnými stavmi a odstránil sa výrok: „Diagnóza refluxnej ezofagitídy sa má potvrdiť endoskopicky,“ pretože to už nie je súčasťou klinickej praxe. Pridali sa upozornenia týkajúce sa dlhodobej liečby a prevencie žalúdočných a dvanástnikových vredov vyvolaných liekmi NSAID a výrok o pacientoch s narušenou funkciou pečene sa zachoval.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

Výbor CHMP vzal na vedomie návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a prijal harmonizovaný text pre túto časť. Bol prijatý opis metabolickej dráhy, ktorý adekvátne odzrkadľuje to, čo je známe o metabolizme pantoprazolu, a text o interakciách s antibiotikami. Špecifická zmienka o levonorgestrele a etinylestradiole je odôvodnená, pretože sa nemôže uplatniť všeobecná extrapolácia na celú skupinu perorálnej antikoncepcie. Začlenenie látok, pre ktoré je známa spojitosť s CYP 3A4 alebo CYP 2C19 (napríklad karbamazepín, diazepam, glibenklamid a nifedipín), je odôvodnené. Zahrnutie látok diklofenak, naproxen a piroxikam je odôvodnené vzhľadom na ich odporúčané súbežné predpisovanie podľa indikácie prevencie vredov spojených s NSAID a tieto látky sú uvedené samostatne. Samostatné uvedenie kofeínu a etanolu je odôvodnené vzhľadom na ich rozšírené použitie.

Časť 4.6 – Gravidita a laktácia

Výbor CHMP vzal na vedomie návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a prijal harmonizovaný text pre túto časť vzťahujúci sa na všetky zmesi lieku Protium. Hoci sa v jednej multicentrickej štúdií naznačuje, že použitie liekov PPI počas prvého trimestra gravidity nie je spojené so zvýšeným teratogénnym rizikom, klinické skúsenosti počas gravidity sú obmedzené. Pantoprazol sa má preto použiť len vtedy, keď prínos prevyšuje potenciálne riziko. To isté platí pre obdobie laktácie. Okrem hlásenia jedného prípadu, ktorým sa naznačila mierna záťaž pre dojča, ďalšie klinické skúsenosti nie sú dostupné. V časti 4.6 sa teraz uvádza, že „*pri rozhodovaní, či pokračovať v liečbe liekom Protium alebo dojčení by sa mal zohľadniť prínos dojčenia pre dieťa a zároveň prínos liečby liekom Protium pre ženu.*“

Časť 4.7 – Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Výbor CHMP vzal na vedomie návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a prijal harmonizovaný text pre túto časť vzťahujúci sa na všetky zmesi lieku Protium. Keďže držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil štúdiu uskutočnenú na poskytnutie informácií týkajúcich sa vplyvu pantoprazolu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, v časti 4.7 sa teraz uvádza, že „sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie na liek, napríklad závraty a poruchy zraku (pozri časť 4.8). V takom prípade pacienti nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje“.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

Výbor CHMP vzal na vedomie návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a prijal harmonizovaný text pre túto časť vzťahujúci sa na všetky zmesi lieku Protium. Bol objasnený celkový text o klasifikácii frekvencií a nežiaducich reakciách získaných zo skúseností z obdobia po uvedení lieku na trh a bola revidovaná frekvencia niektorých udalostí. Do zoznamu nežiaducich účinkov sa pridala gynekomastia. Preskúmala sa metóda a štatistický prístup spolu s predloženými údajmi a výbor CHMP usúdil, že odhadovaná frekvencia je primeraná.

Časť 4.9 – Predávkovanie

Výbor CHMP vzal na vedomie návrh držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a prijal harmonizovaný text pre túto časť. Nepredpokladajú sa žiadne konkrétne riziká týkajúce sa predávkovania a držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh citoval niekoľko štúdií dokazujúcich, že perorálne dávky 120 mg/deň a dokonca až 320 mg/deň, ktoré niektorí pacienti užívajú roky, ako aj intravenózne dávky 240 mg sú dobre tolerované.

Časť 5 – Farmakologické vlastnosti

Výbor CHMP prijal harmonizovaný text pre všetky časti v časti 5. Harmonizoval sa najmä text o celkovej farmakokinetike, biologickej dostupnosti, charakteristikách pacientov/špeciálnych skupín jedincov a charakteristikách pacientov/špeciálnych skupín jedincov a detí. V časti 6.6 sa pre intravenóznou zmes prijal text s podrobnou informáciou o rekonštitúcii roztoku a o osobitných opatreniach.

Harmonizácia CMC

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil modul 2.3 pre pantoprazol gastrorezistentné tablety 20 a 40 mg z marca 2009 a pre pantoprazol prášok na injekčný roztok z decembra 2008, ako aj modul 3 pre pantoprazol gastrorezistentné tablety 20 a 40 mg a pre pantoprazol prášok na injekčný roztok z apríla 2009. Dokumentácia pre látku lieku sa harmonizovala a výbor CHMP vzal na vedomie monografiu Európskeho liekopisu. Výbor CHMP považoval všeobecné informácie o látke lieku za prijateľné. Objasnenie štruktúry, testovanie šarží, špecifikácie a testy stability sa celkovo považovali za prijateľné. Harmonizovala sa aj dokumentácia liekového produktu (gastrorezistentné tablety). Charakteristika tabliet, zhoda pomocných látok s požiadavkami Európskeho liekopisu, špecifikácie rozpúšťania, testy na farbivá, stres a nečistoty, certifikáty analýzy referenčných látok, balenie a obaly sa považovali celkovo za prijateľné. Napokon sa harmonizovala dokumentácia liekového produktu (prášok na injekčný roztok). Vývoj lieku, opis výrobcov a ich činností, balenie a obaly, použité pomocné látky, špecifikácie pre uvoľnenie, dolný limit testu v špecifikáciách času použiteľnosti liekového produktu, uvedenie súvisiacich látok, test maximálnej čistoty, referenčné normy liekovej látky a súvisiacich látok a stabilita liekového produktu sa považovali celkovo za prijateľné.

Pokiaľ ide o modul 1, predložené súčasné povolenia na uvedenie lieku na trh pre všetkých výrobcov liekových produktov v krajinách EÚ a certifikáty GMP inšpektorátov EÚ pre výrobcov liekových produktov v krajinách mimo EÚ spolu s vyhlásením výrobcu o QP pre uvoľnenie liekového produktu v EÚ sa považovali za prijateľné. Predložené informácie teda boli celkovo adekvátne; zistilo sa však niekoľko nevyriešených menších výhrad. Výbor CHMP je toho názoru, že záväzok vyriešiť tieto výhrady je adekvátny a na zníženie administratívnej práce sa navrhol bežný čas 1 rok po vydaní

rozhodnutia EK pre všetky dokumenty s odpoveďami, ktoré majú byť dodané v jednom balíku údajov (pozri prílohu IV).

Postup harmonizácie teda viedol k tomu, že výbor CHMP prijal harmonizovaný súbor informácií o produkte pre tri zmesi lieku Protium zahrnuté do konania a výbor CHMP bol toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku Protium a súvisiacich názvov sa považuje za priaznivý.

Výbor CHMP teda prijal pre liek Protium a súvisiace názvy tieto skupiny indikácií:

20 mg gastrorezistentné tablety

- symptomatický gastroezofágový reflux,
- na dlhodobú liečbu a prevenciu relapsu refluxnej ezofagitídy,
- prevencia žalúdočných a dvanástnikových vredov vyvolaných neselektívnymi nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) v prípade ohrozených pacientov s potrebou nepretržitej liečby NSAID liekmi (pozri časť 4.4).

40 mg gastrorezistentné tablety

- refluxná ezofagitída,
- likvidácia mikroorganizmu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinácii s vhodnou antibiotickou liečbou v prípade pacientov s vredmi súvisiacimi s mikroorganizmom *H. pylori*,
- žalúdočný a dvanástnikový vred,
- Zollingerov-Ellisonov syndróm a ďalšie patologické hypersekrečné stavy.

Intravenózne 40 mg prášok na injekčný roztok

- refluxná ezofagitída,
- žalúdočný a dvanástnikový vred,
- Zollingerov-Ellisonov syndróm a ďalšie patologické hypersekrečné stavy.

ODŮVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

- dôvodom tohto konania bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia na obale a písomnej informácie pre používateľov,

- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh, sa hodnotili na základe predloženej dokumentácie a odbornej diskusie v rámci výboru,

Výbor CHMP odporučil zmeniť a doplniť povolenia na uvedenie lieku na trh, ktorých súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov sú uvedené v prílohe III pre liek Protium a súvisiace názvy (pozri prílohu I). Odporúčané podmienky povolení na uvedenie lieku na trh sú uvedené v prílohe IV.