

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE
PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA PROTIUM IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Zdravilo Protium (pantoprazol) je zaviralec protonske črpalke in se uporablja za zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB), stanja pri katerem povratni tok kisline iz želodca povzroča zgago in poškodbe požiralnika (ezofagusa). Uporablja se tudi za zdravljenje stanj, pri katerih želodec tvori preveč kisline, kot je Zollinger-Ellisonov sindrom. Deluje tako, da zmanjša količino kisline, ki nastaja v želodcu. Pantoprazol ni registriran na Islandiji in Malti. V vseh drugih članicah EU in na Norveškem so registrirane gastrorezistentne tablete z 20 mg in 40 mg pantoprazola. Pantoprazol i.v., prašek za raztopino za injiciranje, nima dovoljenja za promet v Bolgariji, Estoniji, Latviji in Litvi. Zdravilo Protium je bilo dano na seznam za usklajevanje povzetkov glavnih značilnosti zdravil, ki ga je pripravila Koordinacijska skupina o medsebojnih in decentraliziranih postopkih – zdravila za uporabo v humani medicini (CMD(h)) v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena. Med postopkom je bil v dogovoru z agencijo EMEA usklajen tudi modul 3.

Razdelek 4.1: Terapevtske indikacije

Indikacije, predlagane za pantoprazol 20 mg gastrorezistentne tablete:

CHMP je upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. Za zdravljenje blage refluksne bolezni in povezanih simptomov so v več študijah pri odraslih bolnikih z blagim GERB dokazali, da je pantoprazol boljši od placeba in ranitidina za lajšanje ključnih simptomov GERB (zgage, kislinske regurgitacije, bolečine pri požiranju) in zdravljenja lezij ter primerljiv z omeprazolom in lansoprazolom glede hitrosti lajšanja simptomov ter ozdravitve bolnikov z blagim GERB. To podpira več smernic, v katerih se priporoča uporaba zaviralcev protonske črpalke za GERB ne glede na resnost bolezni. Za dolgotrajno obravnavo in preprečevanje ponovitve refluksnega ezofagitisa je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom povzel 7 študij dolgotrajnega zdravljenja (od 6 do 12 mesecev), v katerih so dokazali, da je pantoprazol boljši pri vzdrževanju stopenj ozdravitve in ponovitev v primerjavi s placebom in ranitidinom. Ponovitve erozivnega ezofagitisa pri preiskovancih z GERB so se dokazano bistveno zmanjšale po zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke, simptomi refluksa so bili tudi boljše obvladovani z vzdrževalnim odmerkom zaviralca protonske črpalke kot s placebom. V primeru neerozivne bolezni so dokazali, da je zdravljenje z zaviralcem protonske črpalke primerna strategija za obvladovanje simptomov, vendar pa je vloga dnevnega vzdrževalnega zdravljenja manj jasna kot uporaba „po potrebi“.

Za preprečevanje razjed na želodcu in dvanajstniku, povzročenih z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, je bil predložen povzetek treh kliničnih preskušanj, ki kažejo superiornost pantoprazola v primerjavi s placebom in misoprostolom ter podobno učinkovitost kot omeprazol. Povezava med nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in prisotnostjo zapletov v zgornjih prebavilih se šteje za dobro poznano, zato so dokazi, da kislina poslabša poškodbe, ki jih inducirajo nesteroidna protivnetna zdravila, osnova za čim večje zmanjšanje takih poškodb s supresijo kisline.

Na podlagi podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in obstoječih kliničnih dokazov je torej CHMP sprejel tri usklajene terapevtske indikacije za 20-miligramske gastrorezistentne tablete.

Indikacije, predlagane za pantoprazol 40 mg gastrorezistentne tablete:

CHMP je upošteval predložena randomizirana klinična preskušanja, ki dokazujejo, da je pantoprazol terapevtsko boljši od placeba in ranitidina pri bolnikih z zmernim do hudim refluksnim ezofagitisom ter enakovreden z vidika stopenj ozdravitve po 4/8 tednih in/ali lajšanju simptomov po 2/4 tednih zdravljenja z omeprazolom, esomeprazolom in lansoprazolom. Obsežna količina podatkov podpira zdravljenje bolnikov s sindromi ezofagealnega GERB z antisekretornimi zdravili. Poleg tega obstaja veliko podatkov, da so zaviralci protonske črpalke kot skupina zdravil pri teh bolnikih učinkovitejši od antagonistov receptorja H2.

O kombiniranju z dvema antibiotikoma, primernima za eradikacijo *H. pylori*, pri bolniki s peptičnimi razjedami za zmanjšanje ponovitev razjed dvanajstnika in želodca, ki jih povzroča ta mikroorganizem, je veliko znanja o eradikaciji *H. pylori* in vlogi zaviralcev protonske črpalke. Trenutno se lahko razjede, povezane z okužbo s *H. pylori*, pozdravijo ali preprečijo ponovitve. Pri bolnikih, predhodno nezdravljenih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, ki so okuženi s *H. pylori* pa je pantoprazol boljši od placebo z vidika preprečevanja peptične razjede in krvavitev v zgornjih prebavilih po šestih mesecih. Odpornost proti antibiotikom je poglaviten vzrok neuspešnega zdravljenja, ker pa pogostnost odpornosti *H. pylori* krajevno variira, lahko stopnje eradikacije izboljšamo z alternativnimi antibiotiki na podlagi krajevnih stopenj odpornosti. V zvezi z razjedo na dvanajstniku so bili predloženi podatki iz več randomiziranih preskušanj, v katerih so primerjali pantoprazol in ranitidin. Dokazali so superiornost pantoprazola nad ranitidinom ter primerljive stopnje ozdravitve po dveh in štirih tednih zdravljenja z omeprazolom. V randomizirani študiji z namenom določanja odmerka so dokazali statistično pomembne razlike med odmerkoma 20 mg in 40 mg, kar pomeni, da je dnevni odmerek 40 mg pantoprazola priporočen, učinkovit in varen odmerek. Za razjedo na želodcu so bili predloženi podatki iz dveh kliničnih preskušanj in ene metaanalize. V preskušanjih so dokazali, da je pantoprazol boljši od ranitidina za ozdravitev razjede in primerljiv z omeprazolom, metaanaliza pa kaže, da bi moralo biti zdravilo prve izbire za bolnike z diagnozo želodčnega ulkusa prednostno zaviralec protonske črpalke in ne antagonistov H₂.

Na koncu pa so bili za Zollinger-Ellisonov sindrom (ZES) in druga stanja s patološko povečanim izločanjem želodčne kisline predloženi podatki iz dveh študij, v katerih so primerjali učinkovitost zmanjševanja izločanja želodčne kisline s pantoprazolom pri bolnikih z ZES, ki so prej prejeli omeprazol in lansoprazol. Dokazali so, da je pantoprazol z vidika jakosti antisekretornega delovanja enako učinkovit kot drugi zaviralci protonske črpalke. V številnih študijah so dokazali, da so zaviralci protonske črpalke učinkoviti in jih bolniki s stanji s patološko povečanim izločanjem želodčne kisline dobro prenašajo, zato se trenutno uporabljajo kot antisekretorna sredstva zdravila izbire za obvladovanje hipersekrecije želodčne kisline. Na podlagi podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in obstoječih kliničnih dokazov se torej predlagane indikacije štejejo za primerne, vendar je CHMP predlagal novo besedilo za zmeren do hud reflukсни ezofagitis, pri čemer je upošteval trenutno razvrstitev gastroezofagealne reflukšne bolezni. Poleg tega je poenostavil indikacijo za eradikacijo *H. pylori*.

CHMP je sprejel štiri usklajene terapevtske indikacije za 40-miligramske gastrorezistentne tablete.

Indikacije, predlagane za pantoprazol 40 mg i.v.:

Za razjedo na dvanajstniku in želodcu, zmeren in hud reflukсни ezofagitis so nerandomizirane študije pokazale, da ima pantoprazol 40 mg/dan p.o. za zdravljenje reflukšnega ezofagitisa primerljivo učinkovitost in varnost kot pantoprazol 40 mg/dan i.v. in da sta formulaciji 40 mg pantoprazola p.o. in i.v. enakovredni glede zmožnosti zaviranja izločanja želodčne kisline. Zdravljenje s pantoprazolom so bolniki v teh študijah dobro prenašali in je imelo ugodno razmerje med koristmi in tveganji. Za Zollinger-Ellisonov sindrom in druga stanja s patološko povečanim izločanjem želodčne kisline so v dveh študijah dokazali, da z zdravljenjem s pantoprazolom 80 mg i.v. dvakrat dnevno za največ 6 dni učinkovito in varno obvladujemo želodčno kislino. V tretji študiji so pri bolnikih z ZES s stabilnim peroralnim zdravljenjem z zaviralcem protonske črpalke pokazali, da prehod na pantoprazol i.v. z odmerki od 80 mg do 120 mg vsakih 8 do 12 ur lahko obvlada izločanje želodčne kisline. CHMP je menil, da dokazana klinična učinkovitost pantoprazola 40 mg p.o. in dokumentirana enakovrednost pantoprazola 40 mg p.o. in pantoprazola 40 mg i.v. upravičijo uporabo za zdravljenje zmernega in hudega reflukšnega ezofagitisa, razjede na dvanajstniku in želodcu ter ZES ter drugih stanj s patološko povečanim izločanjem želodčne kisline.

CHMP je izpostavil, da so bile vse indikacije predhodno popolnoma utemeljene, in sprejel tri usklajene terapevtske indikacije za 40-miligramsko intravensko formulacijo.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Pantoprazol 20-miligramske gastrorezistentne tablete

CHMP je upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in sprejel usklajeno besedilo za to poglavje. Ugotovljeno je bilo, da sočasen vnos hrane ni imel vpliva na AUC ali največjo koncentracijo v serumu, vendar pa je podaljšal zakasnitev. Usklajena so bila navodila, da se tablete ne smejo žvečiti ali zdrobiti in da se pogoltnejo cele z vodo eno uro pred obrokom.

Odbor je obravnaval varnost pri dolgotrajnem zdravljenju in ugotovil, da so podatki, ki so bili zbrani od prvotne odobritve zdravila, pomirjujoči.

Če zdravljenje traja od 2 do 4 tedne, pride do ublažitve simptomov. Če pa to ne zadostuje, se ublažitev simptomov pri bolnikih, starih 12 let ali več, doseže običajno v dodatnih štirih tednih. Ko se doseže ublažitev simptomov, se lahko ponovitve simptomov obvladujejo s shemo v odmerku 20 mg enkrat dnevno po potrebi.

Šteje se, da je treba bolnike na dolgotrajnem zdravljenju redno nadzorovati, zlasti če je zdravljenje daljše od enega leta. Kar zadeva uporabo pri mladostnikih in varnost ter učinkovitost pri otrocih, zdravilo Protium ni priporočljivo pri otrocih, mlajših od 12 let, ker je podatkov o varnosti in učinkovitosti v tej starostni skupini malo.

V zvezi z zdravljenjem po potrebi podatki kažejo, da je pantoprazol pri dnevnem odmerku 20 mg v obdobju štirih tednov učinkovit in varen za zdravljenje blage GERB in z njo povezanih simptomov ter da je podaljšanje trajanja zdravljenja na osem tednov povečalo kumulativne stopnje ozdravitve. CHMP se je strinjal, da je zdravljenje po potrebi primerna možnost za simptomatsko gastroezofagealno reflukso bolezen.

V zvezi s posebnimi populacijami je CHMP ugotovil, da so za bolnike z okvarjenim delovanjem jeter na voljo posebne informacije glede spremljanja jetrnih encimov in prekinitve zdravljenja v primeru hudo okvarjenega delovanja jeter, ter zaključil, da se dnevni odmerek 20 mg pantoprazola ne sme preseči. Za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic in starostnike pa se prilagajanje odmerka ne šteje za potrebnega, saj je primarna pot eliminacije pantoprazola prek jeter, zato ledvična disfunkcija minimalno vpliva na eliminacijo pantoprazola, manjše povečanje AUC in C_{max} pri starostnikih v primerjavi z mlajšimi prostovoljci pa se ne šteje za klinično pomembnega.

Pantoprazol 40-miligramske gastrorezistentne tablete

CHMP je upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in sprejel usklajeno besedilo tega poglavja. Priporočilo o jemanju tablet je bilo usklajeno z 20-miligramsko formulacijo. Odmerek, shema in trajanje zdravljenja so v skladu s kliničnimi praksami. Strokovnjaki soglasno priporočajo dvakrat dnevno odmerjanje zaviralcev protonske črpalke, da se izboljša lajšanje simptomov pri bolnikih z ezofagealnim sindromom GERB in nezadovoljivim odzivom na zdravljenje enkrat dnevno. Predložene metaanalize in kontrolirane klinične študije podpirajo učinkovitost predlaganih kombinacij za eradikacijo *H. pylori*, vendar z velikimi razlikami med državami članicami. V Evropi se za eradikacijo *H. pylori* pogosto uporabljajo klaritromicin, metronidazol, tinidazol in amoksisilin, vendar se pogostnost odpornosti *H. pylori* proti antibiotikom razlikuje med območji, zato lahko stopnje eradikacije izboljšamo z alternativnimi antibiotiki. Podobno se razpravlja o najučinkovitejšem trajanju zdravljenja, saj so evropske smernice v nasprotju z nedavnimi študijami, kar lahko odraža različne stopnje odpornosti v proučevanih populacijah. Trenutno je tritirno zdravljenje v obdobju sedmih dni še vedno veljavno in stroškovno učinkovito trajanje zdravljenja. CHMP je menil, da je optimalno trajanje en teden in da se lahko v posameznih primerih priporoči še eno zdravljenje v trajanju sedmih dni. Strinjal se je glede besedila, ki se sklicuje na „uradna lokalna priporočila“, saj omogoča vključitev alternativnih antibiotikov brez navedb vseh alternativ, ki se uporabljajo na nacionalni ravni.

Na podlagi razpoložljivih podatkov iz kliničnih preskušanj so se usklajene smernice o odmerjanju za monoterapijo v primerih, ko kombinacijska terapija ni možna, ter za Zollinger-Ellisonov sindrom in druga stanja s patološko povečanim izločanjem želodčne kisline šteje za utemeljene. V skladu z

vrednotenjem 20-miligramskih gastrorezistentnih tablet se zdravilo Protium ne priporoča za otroke, mlajše od 12 let. CHMP je navedel tudi, da se pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ne sme preseči dnevni odmerek 20 mg pantoprazola. Za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic ni potrebno prilagajanje odmerka, saj je primarna pot eliminacije pantoprazola prek jeter, zato ledvična disfunkcija minimalno vpliva na eliminacijo.

Zdravilo Protium se ne sme uporabljati v kombiniranem zdravljenju za eradikacijo *H. pylori* pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali zmerno do hudo jetrno disfunkcijo, ker trenutno ni razpoložljivih podatkov o učinkovitosti in varnosti pri teh bolnikih v kombiniranem zdravljenju. Pri starostnikih in bolnikih z blago okvarjenim delovanjem jeter odmerka ni treba prilagajati.

Pantoprazol 40 mg i.v.

CHMP je upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in sprejel usklajeno besedilo za to poglavje. Odmerek in shema za indikacije sta primerna in temeljita na razpoložljivih podatkih, pridobljenih s pantoprazolom 40 mg p.o., ter na farmakodinamični in terapevtski enakovrednosti pantoprazola 40 mg i.v. Izkušenj pri otrocih je malo, zato se zdravilo Protium i.v. 40 mg prašek za raztopino za injiciranje ne priporoča za bolnike, mlajše od 18 let, dokler ne bo na voljo več podatkov. Priporočila o odmerjanju pri posebnih populacijah so bila vstavljena v poglavje 4.2. Za bolnike z okvarjenim delovanjem jeter se priporoča le zgornja omejitev 20 mg dnevno, saj predlaganega odmerjanja 40 mg vsak drugi dan ni možno podpreti, ker ni podatkov o učinkovitosti.

Razdelek 4.3 – Kontraindikacije

V zvezi s tabletami pantoprazol 20 mg je CHMP upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in sprejel usklajeno besedilo. Medsebojno delovanje med atazanavirjem in drugimi zaviralci protonske črpalke je bilo premaknjeno v poglavji 4.4 in 4.5. V literaturi je dokazano, da to medsebojno delovanje obstaja in je povezano s spremembami pH v želodcu, ki lahko povzročijo zmanjšanje biološke razpoložljivosti atazanavirja in drugih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV, katerih absorpcija je odvisna od pH. Ker pa je to možno premagati, kontraindikacija ni primerna. Sočasna uporaba atazanavirja z zaviralci protonske črpalke ni priporočljiva. Če pa se kombinacija atazanavirja z zaviralcem protonske črpalke šteje za neizogibno, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje, izogniti pa se je treba visokim odmerkom zaviralcev protonske črpalke. V poglavju 4.5 je navedeno, da lahko sočasna uporaba atazanavirja in drugih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV, katerih absorpcija je odvisna od pH, z zaviralci protonske črpalke povzroči bistveno zmanjšanje biološke razpoložljivosti zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV ter vpliva na učinkovitost. Kontraindikacije 20-miligramskega pantoprazola pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter CHMP ne šteje za utemeljeno.

V zvezi s formulacijo pantoprazol 40 mg tablete je CHMP upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in sprejel usklajeno besedilo. Odmerjanje pantoprazola je morda treba zmanjšati pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter, jetrne encime pa je treba med zdravljenjem s pantoprazolom redno spremljati. Ker učinkovitost majhnega odmerka (20 mg) pantoprazola v tritirni terapiji za eradikacijo *H. pylori* ni bila raziskana, se uporaba zdravila Protium šteje za kontraindicirano, tem bolnikom pa se ne sme dajati odmerka, potrebnega za eradikacijo te okužbe (40 mg dvakrat dnevno). Zaradi zmanjšanja tveganja v tej populaciji je bila izjava premaknjena v poglavje 4.2. V zvezi s preobčutljivostjo in sočasno uporabo z atazanavirjem veljajo opombe, uporabljene za 20-miligramske tablete.

V zvezi s formulacijo pantoprazola 40 mg tablete je CHMP upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in sprejel usklajeno besedilo, in sicer glede preobčutljivosti za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. V zvezi s preobčutljivostjo in sočasno uporabo z atazanavirjem veljajo opombe, uporabljene za odmerek 20 mg tablete.

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

CHMP je upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom glede tega poglavja. Izjavo o možnem povečanju okužb prebavil podpira študija primerov in kontrol, v kateri so primerjali 6 414 bolnikov z epizodo gastroenteritisa in kontrolno skupino 50 000 zdravih preiskovancev in dokazali, da je uporaba zaviralcev protonске črpalke povezana s povečanim tveganjem bakterijskega gastroenteritisa ne glede na trajanje zdravljenja. Podvojitvev odmerka zaviralcev protonске črpalke dodatno poveča tveganje gastroenteritisa, največkrat zaradi kampilobaktrov in salmonel. CHMP je izpostavil tudi, da objavljena literatura o sočasni uporabi zaviralcev protonске črpalke in klopido grela kaže, da je morda klopido grel manj učinkovit pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce protonске črpalke, ter imetnika dovoljenja za promet z zdravilom prosil za razpravljanje o tej možni interakciji. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je razpravljal o sočasni uporabi zaviralcev protonске črpalke in ugotovil trend proti možni klinični interakciji med zaviralci protonске črpalke in klopido grelom. Vendar so se epidemiološke študije šteje za nasprotujoče in heterogene, klinične študije farmakodinamike in farmakokinetike pa niso dokazale posebne g vpliva na protitrombocitni učinek klopido grela na pantoprazol, kar je dobro. CHMP je glede te težave prosil za mnenje kardiovaskularne podskupine pri delovni skupini za učinkovitost (EWP-CVS). Podskupina EWP-CVS je menila, da ni dokazov v podporo interakciji med pantoprazolom in klopido grelom. CHMP se je zato odločil, da je izjava o tej interakciji neutemeljena. Na koncu je CHMP sprejel usklajeno besedilo za poglavje 4.4.

Samo za 20-miligramске tablete je bila vstavljena izjava s priporočilom, da je treba bolnike na dolgotrajnem zdravljenju skrbno spremljati, zlasti če je zdravljenje daljše od enega leta. Dodana so bila opozorila v zvezi s preprečevanjem razjed na želodcu in dvanajstniku zaradi nesteroidnih protivnetnih zdravil. Samo za 20-miligramске tablete je bila vstavljena informacija glede bolnikov s Zollinger-Ellisonovim sindromom in drugimi stanji s patološko povečanim izločanjem želodčne kisline, izbrisana pa je bila izjava „Diagnozo refluksnega ezofagitisa je treba potrditi z endoskopijo“, saj to ni več klinična praksa. Dodana so bila opozorila v zvezi z dolgotrajnim zdravljenjem in preprečevanjem razjed na želodcu in dvanajstniku zaradi nesteroidnih protivnetnih zdravil, ohranjena pa je bila izjava v zvezi z bolniki z okvarjenim delovanjem jeter.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

CHMP je upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in sprejel usklajeno besedilo tega poglavja. Sprejet je bil opis presnovne poti, ki zadostno odraža poznavanje o presnovi pantoprazola, ter besedilo o medsebojnem delovanju z antibiotiki. Posebna omemba levonorgestrela in etinilestradiola je utemeljena, saj splošna ekstrapolacija na celotno skupino peroralnih kontracepcijskih sredstev ni možna. Utemeljena je vključitev snovi, pri katerih je vpletenost CYP 3A4 ali CYP 2C19 znana (kot so karbamazepin, diazepam, glibenklamid in nifedipin). Vključitev snovi diklofenak, naproksen in piroksikam je utemeljena, ker je sočasna uporaba priporočena pri indikaciji preprečevanja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili povzročene razjede, zato so omenjeni ločeno. Ločena vključitev kofeina in etanola je utemeljena zaradi njune razširjene rabe.

Poglavje 4.6 – Nosečnost in dojenje

CHMP je upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in sprejel usklajeno besedilo za to poglavje, ki velja za vse formulacije zdravila Protium. Čeprav ena multicentrična študija kaže, da uporaba zaviralcev protonске črpalke v prvem tromesečju nosečnosti ni povezana z zvišanim teratogenim tveganjem, je kliničnih izkušenj med nosečnostjo malo. Zato se lahko pantoprazol uporablja le, ko so koristi večje od možnega tveganja. Enako velja za obdobje dojenja. Ni drugih kliničnih izkušenj kot poročilo o posameznem primeru, ki kaže majhno breme za dojenčka. V poglavju 4.6 je sedaj navedeno: „*odločitev o nadaljevanju/prekinitvi dojenja ali nadaljevanju/prekinitvi zdravljenja z zdravilom Protium je treba sprejeti ob upoštevanju dejavnikov prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Protium za bolnico*“.

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

CHMP je upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in sprejel usklajeno besedilo za to poglavje, ki velja za vse formulacije zdravila Protium. Ker je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil študijo, ki je bila opravljena za pridobitev informacij o učinkih pantoprazola na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, je sedaj v poglavju 4.7 zapisano: „lahko se pojavijo neželeni učinki zdravila, kot so omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). Če jih bolniki opazijo, ne smejo voziti ali upravljati s stroji.“

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

CHMP je upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in sprejel usklajeno besedilo za to poglavje, ki velja za vse formulacije zdravila Protium. Splošno besedilo o razvrstitvi pogostnosti in opis neželene reakcije iz obdobja trženja zdravila sta bila preoblikovana v jasnejšo obliko, popravljena pa je bila pogostnost številnih reakcij. Na seznam neželenih učinkov je bila dodana ginekomastija. Pregledani so bili metoda, statistični pristop in predloženi podatki. CHMP je menil, da so ocenjene pogostnosti primerne.

Poglavje 4.9 – Prekomerno odmerjanje

CHMP je upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in sprejel usklajeno besedilo za to poglavje. Ne pričakujejo se posebna tveganja v zvezi s prekomernim odmerjanjem. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel številne študije, ki kažejo dobro prenašanje odmerkov 120 mg/dan p.o. in tudi do 320 mg/dan p.o. več let zapored pri posameznih bolnikih ter 240 mg i.v.

Poglavje 5 – Farmakološke lastnosti

CHMP je sprejel usklajeno besedilo za vse razdelke v poglavju 5. Usklajeno je bilo besedilo o splošni farmakokinetiki, biološki razpoložljivosti, značilnostih pri bolnikih/posebnih skupinah preiskovancev in značilnostih pri bolnikih/posebnih skupinah preiskovancev in pri otrocih. Sprejeto je bilo besedilo za poglavje 6.6 za formulacijo i.v. s podrobnimi informacijami o rekonstituciji raztopine ter o posebnih previdnostnih ukrepih.

Uskladitev CMC

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je marca 2009 predložil modul 2.3 za pantoprazol gastrorezistentne tablete 20 in 40 mg, za pantoprazol prašek za raztopino za injiciranje decembra 2008 ter modul 3 za pantoprazol gastrorezistentne tablete 20 in 40 mg in za pantoprazol prašek za raztopino za injiciranje aprila 2009. Dokumentacija za zdravilno učinkovino je bila usklajena, CHMP pa je upošteval monografijo Evropske farmakopeje. CHMP je menil, da so splošne informacije o zdravilni učinkovini sprejemljive. Na splošno so se opis strukture, preskušanje serij, specifikacije in preskusi stabilnosti šteli za sprejemljive. Podobno je bila usklajena dokumentacija za zdravilo (gastrorezistentne tablete). Na splošno so se opis tablet, skladnost pomožnih snovi z zahtevami Evropske farmakopeje, specifikacije raztapljanja, preskušanja na barvila, stres in nečistoče, analizni certifikati referenčnih snovi ter ovojnina in vsebniki šteli za sprejemljive. Na koncu je bila usklajena dokumentacija za zdravilo (prašek za raztopino za injiciranje). Na splošno so se farmacevtski razvoj, opis izdelovalcev in njihovih dejavnosti, ovojnina in vsebniki, uporabljene pomožne snovi, specifikacije sproščanja, spodnja mejna vrednost preskušanja v specifikacijah roka uporabnosti zdravila, vsebnost sorodnih snovi, preskus največje čistoče, referenčni standardi za zdravilno učinkovino in sorodne snovi ter stabilnost zdravila šteli za sprejemljive.

V modulu 1 so se predložena trenutna dovoljenja za izdelavo za vse izdelovalce zdravil v državah EU in certifikati GMP s strani inšpektoratov EU za izdelovalce zdravil zunaj držav EU ter izjava izdelovalca za sproščanje zdravila EU glede usposobljenosti za proizvodnjo šteli za sprejemljive. Predloženi podatki so bili torej na splošno zadostni, vendar so bili ugotovljeni številni manjši nerešeni zadržki. CHMP meni, da je zavezanost k obravnavi teh zadržkov zadostna. Zaradi zmanjšanja

administrativnega dela se predlaga običajno obdobje 1 leta po izdaji odločitve Evropske komisije za predložitev vseh odgovorov v obliki enega podatkovnega paketa (glejte Dodatek IV).

V postopku usklajevanja je na koncu CHMP uskladil sklop navodil za uporabo za tri formulacije zdravila Protium, ki so zajeta v tem postopku. CHMP je menil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Protium ter z njim povezana imena ugodno.

Če povzamemo, CHMP je sprejel naslednje sklope indikacij za zdravilo Protium in z njim povezana imena:

20 mg gastrorezistentne tablete

- simptomatska gastroezofagealna refluksna bolezen,
- dolgotrajno obvladovanje in preprečevanje ponovitve refluksnega ezofagitisa,
- preprečevanje razjed na dvanajstniku in želodcu, povzročenih z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, pri bolnikih s tveganjem in potrebo po neprekinjenem zdravljenju z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (glejte poglavje 4.4).

40 mg gastrorezistentne tablete

- refluksni ezofagitis,
- eradikacija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) v kombinaciji z ustreznim antibiotičnim zdravljenjem pri bolnikih z razjedami, ki so povezane s *H. pylori*,
- razjeda na želodcu in dvanajstniku,
- Zollinger-Ellisonov sindrom in druga stanja s patološko povečanim izločanjem želodčne kisline.

Intravenski (i.v.) 40 mg prašek za raztopino za injiciranje

- refluksni ezofagitis,
- razjeda na želodcu in dvanajstniku,
- Zollinger-Ellisonov sindrom in druga stanja s patološko povečanim izločanjem želodčne kisline.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega:

- obseg napotitve je bila uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;

- povzetek glavnih značilnosti zdravil, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, so bili ocenjeni na podlagi predložene dokumentacije in strokovne razprave v Odboru;

je CHMP priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom Protium in z njim povezanih imen (glejte Dodatek I), za katere so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo navedeni v Dodatku III. Priporočeni pogoji dovoljenja za promet z zdravilom so navedeni v Dodatku IV.

