

BILAGA II

**EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV PROTIUM OCH ASSOCIERADE NAMN (SE BILAGA I)

Protium (pantoprazol) är en protonpumpshämmare som används för behandling av gastroesofagal refluxsjukdom (GERD – gastroesophageal reflux disease), ett tillstånd varvid ett bakåtlöpe av syra från magsäcken orsakar halsbränna och skador i matstrupen (esofagus). Det används även för behandling av för hög syraproduktion i magsäcken, t.ex. vid Zollinger-Ellisons syndrom. Det verkar genom att sänka mängden syra som produceras i magsäcken. Pantoprazol är inte registrerat i Island och Malta. I alla övriga EU-länder samt i Norge är pantoprazol enterotabletter, 20 mg och 40 mg, registrerade. I Bulgarien, Estland, Lettland och Litauen är Pantoprazol i.v., pulver till injektionsvätska, lösning, inte godkänt för försäljning. Protium ingick i den förteckning över produkter vars produktresuméer (SPC) skulle harmoniseras, vilken utarbetats av Samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – humanläkemedel (CMD(h)) i enlighet med artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse. Enligt överenskommelse med EMEA harmoniserades även modul 3 under förfarandet.

Avsnitt 4.1: Terapeutiska indikationer

Föreslagna indikationer för pantoprazol enterotabletter 20 mg:

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning. För behandling av lindrig refluxsjukdom och associerade symtom har flera studier av vuxna patienter med lindrig GERD visat att pantoprazol är överlägset placebo och ranitidin som symtomlindring vid GERD (halsbränna, sura uppstötningar, smärta vid sväljning) samt för att läka uppkomna skador. Det är jämförbart med omeprazol och lansoprazol avseende graden av symtomlindring och läkning hos patienter med lindrig GERD. Detta stöds av flera riktlinjer som rekommenderar användning av protonpumpshämmare (PPI) vid GERD, oavsett svårighetsgrad. När det gäller långtidsbehandling och prevention av recidiv av refluxesofagit sammanfattade innehavaren av godkännandet för försäljning sju studier över långtidsbehandling (6–12 månader) som visar att pantoprazol är överlägset placebo och ranitidin avseende läkning och recidivfrekvens. Recidiv av erosiv esofagit hos patienter med GERD minskades dramatiskt vid behandling med protonpumpshämmare, och refluxsymtomen kontrollerades bättre med en underhållsdos av PPI än med placebo. Även vid icke-erosiv esofagit visade sig PPI-behandling vara en rimlig strategi för att kontrollera symtomen, men betydelsen av daglig underhållsbehandling är inte lika uppenbar som vid behandling ”vid behov”.

För prevention av gastroduodenalsår framkallade av icke-selektiva icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) presenterades en sammanfattning av tre kliniska prövningar. Dessa visade att pantoprazol var överlägset placebo och misoprostol och hade jämförbar effekt med omeprazol. Sambandet mellan NSAID och komplikationer i övre magtarmkanalen är väl känt, och de belägg som finns för att syra förvärrar NSAID-framkallade skador motiverar reduktion av sådana skador genom syrahämning.

CHMP antog slutligen tre harmoniserade terapeutiska indikationer för enterotabletter 20 mg, baserat på data som presenterades av innehavaren av godkännandet för försäljning och befintlig klinisk evidens.

Föreslagna indikationer för pantoprazol enterotabletter 40 mg:

CHMP noterade de framlagda resultaten från randomiserade kliniska prövningar, som visade att pantoprazol är terapeutiskt överlägset placebo och ranitidin för patienter med måttlig och svår refluxesofagit, och likvärdigt omeprazol,esomeprazol och lansoprazol avseende läkningsfrekvens efter 4/8 veckors behandling och/eller symtomlindring efter 2/4 veckors behandling. Talrika uppgifter stöder behandling med antisekretoriska läkemedel för patienter med esofagala syndrom med GERD, och det finns rikhaltiga bevis för att läkemedelsklassen PPI har bättre effekt för dessa patienter än H2-receptorblockerare.

När det gäller att kombinera två lämpliga antibiotika för att utrota *H. pylori* hos patienter med peptiskt magsår för att minska recidiverande duodenal- och ventrikelsår orsakade av denna mikroorganism har man mycket goda kunskaper om hur man utrotar *H. pylori* och vilken roll PPI spelar. I dag kan magsår i samband med en infektion av *H. pylori* botas och recidiv kan förhindras. Hos patienter som inte tidigare behandlats med NSAID och som är infekterade med *H. pylori* är pantoprazol bättre än placebo för att förhindra magsår och övre gastrointestinal blödning efter sex månader. Antibiotikaresistens är en viktig orsak till behandlingssvikt. Eftersom resistensen hos *H. pylori* varierar inom olika områden kan användning av olika antibiotika med hänsyn till den lokala resistensen förbättra resultatet avseende utrotning av bakterien. När det gäller duodenalsår presenterades data från flera randomiserade prövningar där man jämförde pantoprazol med ranitidin. Pantoprazol visades vara överlägset ranitidin och hade jämförbar läkningsfrekvens med omeprazol efter två och fyra veckors behandling. En randomiserad dosfinnande studie visade statistiskt signifikanta skillnader mellan 20 mg och 40 mg, och tydde på att pantoprazol i en daglig dos på 40 mg är den rekommenderade säkra dosering som har effekt. När det gäller ventrikelsår presenterades data från två kliniska prövningar och en metaanalys. Prövningarna visade att pantoprazol är överlägset ranitidin och jämförbart med omeprazol för läkning av magsår, medan metaanalysen tydde på att förstahandsbehandlingen för patienter med diagnosen ventrikelsår bör vara PPI snarare än en H₂-antagonist.

När det gäller Zollinger-Ellisons syndrom (ZES) och andra patologiska hypersekreteriska tillstånd presenterades slutligen data från två studier som jämförde effekten hos pantoprazol avseende minskning av magsyrasekretionen hos 11 st. ZES-patienter som tidigare hade fått omeprazol och lansoprazol. Pantoprazol visades vara lika effektivt som övriga PPI avseende antisekretorisk effekt. Talrika studier har visat att PPI är både effektiva och väl tolererade hos patienter med hypersekreteriska sjukdomar. De är därmed de antisekretoriska preparat man bör välja för att kontrollera en för hög magsyrasekretion. Baserat på de uppgifter som innehavaren av godkännandet för försäljning lade fram och befintlig klinisk evidens bedömdes de föreslagna indikationerna som lämpliga. CHMP föreslog dock en ny ordalydelse för måttlig och svår refluxesofagit där man tar hänsyn till den gällande klassificeringen av gastroesofagal refluxsjukdom. Indikationen för att utrota *H. pylori* förenklades också.

CHMP antog fyra harmoniserade terapeutiska indikationer för enterotabletter 40 mg.

Föreslagna indikationer för pantoprazol 40 mg i.v.:

När det gäller duodenalsår, ventrikelsår samt måttlig och svår refluxesofagit har man i öppna studier visat att pantoprazol 40 mg/dag oralt har jämförbar effekt med pantoprazol 40 mg/dag intravenöst för utläkning av refluxesofagit, och att 40 mg-beredningarna av pantoprazol för oralt och intravenöst bruk har likvärdig förmåga att hämma magsyraproduktionen. Pantoprazolbehandlingen i dessa studier tolererades väl och hade en positiv nytta/riskkvot. När det gäller Zollinger-Ellisons syndrom och andra patologiska hypersekreteriska tillstånd visade två studier att pantoprazol 80 mg intravenöst två gånger dagligen i upp till sex dagar var en effektiv och säker behandling för att kontrollera magsyraproduktionen. Ytterligare en studie av patienter med ZES under stabil oral PPI-behandling visade att en övergång till pantoprazol intravenöst i doser på 80–120 mg var 8:e till var 12:e timme kunde kontrollera magsyraproduktionen. CHMP ansåg att den bevisade kliniska effekten av pantoprazol 40 mg oralt och de dokumenterat likvärdiga beredningarna pantoprazol 40 mg oralt och pantoprazol 40 mg intravenöst motiverar användning vid behandling av måttlig och svår refluxesofagit, duodenalsår, ventrikelsår och ZES samt andra patologiska hypersekreteriska tillstånd.

CHMP noterade att samtliga indikationer redan tidigare motiverats till fullo och antog tre harmoniserade terapeutiska indikationer för beredningen 40 mg intravenöst.

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt

Pantoprazol enterotabletter 20 mg

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning och antog en harmoniserad text för detta avsnitt. Man noterade att samtidigt födointag inte påverkade AUC (area under kurvan) och maximal serumkoncentration, men att lag-time (fördröjning av absorptionen) kan

variera i högre grad. Instruktioner om att tablettorna inte ska tuggas eller krossas utan sväljas hela tillsammans med lite vatten 1 timme före måltid harmoniserades.

Säkerheten vid långtidsbehandling beskrevs. De data som samlats in sedan det ursprungliga godkännandet av produkten inger tillförsikt avseende säkerheten på lång sikt.

Behandling under 2–4 veckor ger oftast symtomlindring. Om detta inte är tillräckligt uppnås symtomlindring som regel inom ytterligare 4 veckor hos patienter som är 12 år och äldre. När symtomlindring uppnåtts kan återkommande symtom kontrolleras genom behandling vid behov med 20 mg en gång dagligen om så krävs.

Man ansåg att patienter som långtidsbehandlas bör kontrolleras kontinuerligt, särskilt om behandlingstiden överstiger 1 år. När det gäller användning till ungdomar och säkerhet och effekt på barn, rekommenderas inte Protium till barn under 12 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt i denna åldersgrupp.

Data visar att pantoprazol använt som behandling vid behov med en daglig dos på 20 mg under 4 veckor är effektivt och säkert för behandling av lindrig GERD och tillhörande symtom. En förlängning av behandlingen till 8 veckor ökade den ackumulerade utläkningsfrekvensen. CHMP godkände behandling vid behov som ett lämpligt alternativ vid symtomgivande gastroesofagal refluxsjukdom.

Avseende särskilda patientgrupper noterade CHMP att specifik information till patienter med nedsatt leverfunktion rörande kontroll av leverenzymerna och behandlingsavbrott vid gravt nedsatt leverfunktion finns. CHMP konstaterade avslutningsvis att den dagliga dosen pantoprazol inte bör överstiga 20 mg. Ingen dosjustering behövs för patienter med nedsatt njurfunktion eller för äldre patienter eftersom nedbrytningen av pantoprazol huvudsakligen sker i levern. Elimineringen av pantoprazol påverkas minimalt av nedsatt njurfunktion, och den lätta ökningen av AUC och C_{max} hos äldre frivilliga jämfört med yngre anses inte kliniskt relevant.

Pantoprazol enterotabletter 40 mg

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning och antog en harmoniserad text för detta avsnitt. Rekommendationen om hur tablettorna ska tas anpassades till 20 mg-beredningen. Dos, behandlingsschema och behandlingsduration följer klinisk praxis. Expertutlåtandena är enhälliga angående rekommendationen om PPI två gånger dagligen för bättre symtomlindring hos patienter med esofagalt syndrom med GERD och otillräcklig respons på behandling en gång dagligen. De inlämnade metaanalyserna och kontrollerade kliniska studierna stöder effekten hos de föreslagna kombinationerna för att utrota *H. pylori*, men skillnaderna mellan medlemsstaterna är stora. Clarithromycin, metronidazol, tinidazol och amoxicillin används i stor utsträckning i Europa för att utrota *H. pylori*. Dock varierar omfattningen av resistensen hos *H. pylori* mellan olika regioner, och alternativa antibiotika med hänsyn till den lokala resistensen kan förbättra resultatet avseende utrotning av bakterien. På samma sätt diskuteras vilken behandlingstid som är mest effektiv eftersom europeiska riktlinjer motsäger de senaste studierna, vilket kan återspegla en varierande resistens inom de studerade populationerna. Trippelbehandling under sju dagar gäller fortfarande och är en kostnadseffektiv behandlingstid. CHMP ansåg att optimal duration är en vecka och att ytterligare en serie på sju dagar kan rekommenderas i enstaka fall. Texten som hänvisar till ”officiella lokala riktlinjer” godkänns eftersom den medger tillägg av alternativa antibiotika utan att räkna upp alla alternativ som används nationellt.

De harmoniserade doseringsriktlinjerna för monoterapi då kombinationsbehandling inte är ett alternativ och doseringen vid Zollinger-Ellisons syndrom och andra patologiska hypersekreteriska tillstånd ansågs motiverade, grundat på tillgängliga data från kliniska prövningar. I enlighet med bedömningen av enterotabletter 20 mg rekommenderas inte Protium för barn under 12 år. CHMP fastslog även att en daglig dos på 20 mg pantoprazol inte bör överskridas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion eftersom

eliminering av pantoprazol huvudsakligen sker via levern och påverkas minimalt av nedsatt njurfunktion.

Protium bör inte användas i kombinationsbehandling för att utrota *H. pylori* hos patienter med nedsatt njurfunktion eller måttligt till gravt nedsatt leverfunktion beroende på brist på data avseende effekt och säkerhet vid kombinationsbehandling för dessa patienter. Det behövs ingen dosjustering för äldre patienter eller för patienter med lätt nedsatt leverfunktion.

Pantoprazol 40 mg i.v.

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning och antog en harmoniserad text för detta avsnitt. Dos och schema för indikationerna är lämpliga grundat på tillgängliga data för pantoprazol 40 mg oralt och den farmakodynamiska och terapeutiska motsvarigheten pantoprazol 40 mg i.v. Erfarenheter från barn är begränsade, och Protium 40 mg i.v., pulver till injektionsvätska, lösning, rekommenderas därför inte till barn under 18 år förrän ytterliga data finns tillgängliga. Dosrekommendationer för särskilda patientgrupper lades till i avsnitt 4.2. Till patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas endast en maximal dos på 20 mg dagligen. Den föreslagna dosen 40 mg varannan dag kan dock inte stödjas då avsaknaden av effektdata inte har åtgärdats.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning och antog en harmoniserad text för detta avsnitt för pantoprazol tablett 20 mg. Att märka är att interaktion mellan atazanavir och andra protonpumpshämmare har flyttats till avsnitt 4.4 och 4.5. Litteraturen visar att denna interaktion existerar och är kopplad till förändringar i gastriskt pH som kan leda till att biotillgängligheten minskar hos atazanavir och andra hiv-läkemedel vars absorption är pH-beroende. Eftersom den kan övervinnas är en kontraindikation emellertid inte lämplig. Samtidig administrering av atazanavir och protonpumpshämmare rekommenderas inte. Om en kombination av atazanavir och protonpumpshämmare anses oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning och undvikande av höga doser protonpumpshämmare. I avsnitt 4.5 noteras att samtidig administrering av protonpumpshämmare och atazanavir och andra hiv-läkemedel vars absorption är pH-beroende kan medföra en avsevärt minskad biotillgänglighet för dessa hiv-läkemedel och kan påverka deras effekt. CHMP ansåg det inte motiverat att kontraindicera pantoprazol 20 mg till patienter med nedsatt leverfunktion.

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning och antog en harmoniserad text för pantoprazol tablett 40 mg. Pantoprazoldosen kan behöva sänkas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Leverenzymvärden bör kontrolleras regelbundet under behandling med pantoprazol. Eftersom effekten av en låg dos (20 mg) pantoprazol vid trippelbehandling för att utrota *H. pylori* inte har undersökts anses Protium kontraindicerat, och den dos som krävs för att utrota infektionen (40 mg två gånger dagligen) får inte administreras till dessa patienter. För att minska risken i denna population flyttades denna uppgift till avsnitt 4.2. Avseende hypersensitivitet och samtidig användning av atazanavir gäller kommentarerna rörande dosering med tablett 20 mg.

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning och antog en harmoniserad text för pantoprazol 40 mg i.v, i synnerhet när det gäller hypersensitivitet för det aktiva innehållsämnet eller för något av hjälpämnena. Avseende hypersensitivitet och samtidig användning av atazanavir gäller kommentarerna rörande dosering med tablett 20 mg.

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning för detta avsnitt. Uppgiften om en möjlig ökning av gastrointestinala infektioner stöds av en fall-kontrollstudie där man jämförde 6 414 patienter som haft en episod av gastroenterit (GE) med en frisk kontrollgrupp på 50 000 personer. Studien visade att användning av PPI är associerad med en ökad risk för bakteriell GE, oavsett behandlingens duration. Vid en dubblering av PPI-dosen ökade risken för GE ytterligare,

oftast orsakad av *Campylobacter* och *Salmonella*. CHMP noterade även att publicerad litteratur om samtidig användning av PPI och clopidogrel tyder på att clopidogrel kan ha mindre effekt hos patienter som får PPI och begärde en redogörelse från innehavaren av godkännandet för försäljning om denna eventuella interaktion. Innehavaren av godkännandet för försäljning redogjorde för samtidig användning av PPI och clopidogrel och noterade en tendens till en möjlig interaktion mellan PPI och clopidogrel. De epidemiologiska studierna ansågs dock motstridiga och heterogena, och de kliniska studierna av farmakodynamik och farmakokinetik visade ingen påverkan på clopidogrels antitrombocytteffekt på pantoprazol, vilket var betryggande. CHMP önskade en bedömning i frågan från arbetsgruppen för läkemedelseffekt (EWP-CVS). Arbetsgruppen drog slutsatsen att det inte fanns några bevis för en interaktion mellan pantoprazol och clopidogrel. CHMP beslutade därför att en uppgift om denna interaktion inte var motiverad. CHMP antog slutligen en harmoniserad text för avsnitt 4.4.

Avseende tabletter 20 mg lades en uppgift till där man rekommenderar att patienter som står på långtidsbehandling ska kontrolleras regelbundet, särskilt om behandlingsperioden överskrider 1 år. Varningar som rör prevention av gastroduodenalsår orsakade av NSAID lades till. Avseende tabletter 40 mg lade man till information om patienter med Zollinger-Ellisons syndrom och andra patologiska hypersekreteriska tillstånd. Uppgiften "Diagnosen refluxesofagit ska bekräftas endoskopiskt" togs bort eftersom detta inte längre är klinisk praxis. Varningar som rör långtidsbehandling och prevention av gastroduodenalsår orsakade av NSAID lades till. Uppgiften om patienter med nedsatt leverfunktion behölls.

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning och antog en harmoniserad text för detta avsnitt. En beskrivning av den metabola vägen som korrekt återger vad som är känt om pantoprazolmetabolismen, samt en text om interaktioner med antibiotika antogs. Det specifika omnämmandet av levonorgestrel och etinylestradiol är motiverat eftersom en generell extrapolering till hela gruppen orala antikonceptionsmedel inte kan göras. Inbegripandet av substanser med känd involvering av CYP 3A4 eller CYP 2C19 (exempelvis karbamazepin, diazepam, glibenklamid och nifedipin) är motiverad. Inbegripandet av substanserna diklofenak, naproxen och piroxikam motiveras av den rekommenderade samförskrivningen enligt NSAID-relaterade indikationen för magsårsprevention, och omnämns separat. Att inbegripa koffein och etanol separat motiveras av den spridda användningen.

Avsnitt 4.6 – Graviditet och amning

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning och antog en harmoniserad text för detta avsnitt som kan tillämpas för alla Protiumberedningar. En multicenterstudie tyder på att användning av PPI under den första trimestern inte har något samband med ökad teratogen risk. Dock är den kliniska erfarenheten vid graviditet begränsad. Pantoprazol bör därför endast användas då nyttan överstiger den potentiella risken. Detta gäller även under amningsperioden. Frånsett en enda fallrapport som tydde på en viss belastning på barnet saknas kliniska erfarenheter. I avsnitt 4.6 sägs nu att "*beslutet om huruvida amningen ska fortsätta eller avbrytas och om huruvida Protiumbehandlingen ska fortsätta eller avbrytas ska fattas med beaktande av amningens nytta för barnet och Protiumbehandlingens nytta för kvinnan*".

Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning och antog en harmoniserad text för detta avsnitt som kan tillämpas för alla Protiumberedningar. Eftersom innehavaren av godkännandet för försäljning lade fram en studie som genomförts för att ge information om pantoprazols effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner sägs det nu i avsnitt 4.7 att "*biverkningar av läkemedlet, t.ex. yrsel och synrubbingar, kan inträffa (se avsnitt 4.8). Om patienten märker av dessa biverkningar ska han/hon inte framföra fordon eller använda maskiner.*"

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning och antog en harmoniserad text för detta avsnitt som kan tillämpas för alla Protiumberedningar. Den allmänna texten om frekvensklassificeringen och de biverkningar som framkommit efter godkännandet för försäljning förtydligades, och frekvensen för ett antal händelser reviderades. Att märka är att gynekomasti lades till på listan över biverkningar. Metod och statistisk metod tillsammans med de data som lades fram granskades. CHMP ansåg att den beräknade frekvensen var riktig.

Avsnitt 4.9 – Överdoser

CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning och antog en harmoniserad text för detta avsnitt. Inga särskilda risker för överdosering förväntas, och innehavaren av godkännandet för försäljning gav exempel på studier som visar att doser på 120 mg/dag oralt och ända upp till 320 mg/dag oralt under flera år för vissa patienter tolererades väl, och så även 240 mg intravenöst.

Avsnitt 5 – Farmakologiska egenskaper

CHMP antog en harmoniserad text för alla avsnitt under avsnitt 5, särskilt kan nämnas att texten om generell farmakokinetik, biotillgänglighet, patientfaktorer/särskilda patientgrupper och för barn harmoniserades. Under avsnitt 6.6 antogs en text med detaljerade anvisningar om rekonstituering av lösningen och om speciella försiktighetsåtgärder.

Harmonisering med CMC

Innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in modul 2.3 för pantoprazol enterotabletter 20 mg och 40 mg daterad mars 2009 och för pantoprazol pulver till injektionsvätska, lösning, daterad december 2008, liksom modul 3 för pantoprazol enterotabletter 20 mg och 40 mg och pantoprazol pulver till injektionsvätska, lösning, daterad april 2009. Ansökan för den medicinska substansen harmoniserades, och CHMP noterade monografin i den europeiska farmakopén. CHMP bedömde den allmänna informationen om den medicinska substansen som godtagbar. Generellt sett ansågs klarläggandet av strukturen, satsanalysen, specifikationerna och hållbarhetstesterna vara godtagbara. På samma sätt harmoniserades ansökan för den medicinska produkten (enterotabletter). Beskrivningen av tablett, hjälpämnenas överensstämmelse med kraven i den europeiska farmakopén, specifikationer för upplösning, tester av färgämnen, påfrestningar och föroreningar, intyg på analys av referenssubstanser och förpackningar och behållare anses generellt som godtagbara. Slutligen harmoniserades ansökan för den medicinska produkten (pulver till injektionsvätska, lösning). Den farmaceutiska utvecklingen, beskrivningen av tillverkare och deras aktiviteter, förpackning och behållare, använda hjälpämnen, beskrivning av frisläppande, den nedre beräknade gränsen för hållbarhet för den medicinska produkten, tillsats av besläktade substanser, renhetstest, referensstandarder för den medicinska substansen och besläktade substanser och stabiliteten hos den medicinska produkten anses generellt sett som godtagbara.

Avseende modul 1 ansågs inlämnade aktuella tillverkningsstillstånd för alla tillverkare av den medicinska produkten i EU-länder liksom certifikat över god tillverkningsssed från EU:s inspektörer för tillverkarna av de medicinska produkterna i länder utanför EU, tillsammans med intyget från tillverkarens sakkunniga person om läkemedelsproduktens frisläppande inom EU vara godtagbara. Informationen var i stort sett adekvat, dock kvarstod ett antal olösta mindre frågor. CHMP anser att ett åtagande att man kommer att åtgärda dessa frågor är tillräckligt. För att minska det administrativa arbetet förslås att en tid på 1 år efter EG-beslutet gäller för alla dokument så att de kan skickas in i ett och samma paket (se bilaga IV).

Harmoniseringsförfarandet ledde slutligen till att CHMP antog en harmoniserad uppsättning produktinformationer för de tre Protiumberedningar som ingick. CHMP ansåg att nytta/riskkvoten hos Protium och associerade namn var positiv.

CHMP antog följande indikationer för Protium och associerade namn:

Enterotabletter 20 mg

- symtomatisk gastroesofagal refluxsjukdom
- långtidsbehandling och prevention av återfall av refluxesofagit
- prevention av gastroduodenalsår orsakade av icke-selektiva icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) hos patienter i riskzonen som behöver kontinuerlig NSAID-behandling (se avsnitt 4.4)

Enterotabletter 40 mg

- refluxesofagit
- utrotning av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i kombination med lämplig antibiotikabehandling hos patienter med sår relaterade till *H. pylori*
- ventrikel- och duodenalsår
- Zollinger-Ellisons syndrom och andra patologiska hypersekreteriska tillstånd

Intravenöst (i.v.) 40 mg pulver till injektionsvätska, lösning

- refluxesofagit
- ventrikel- och duodenalsår
- Zollinger-Ellisons syndrom och andra patologiska hypersekreteriska tillstånd

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

CHMP rekommenderade ändring av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III för Protium och associerade namn (se bilaga I) av följande skäl:

- Hänskjutandet gällde harmonisering av produktresumé, märkning och bipacksedel.

- Produktresumé, märkning och bipacksedel enligt förslag från innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts baserat på inlämnad dokumentation och vetenskaplig diskussion inom kommittén.

De rekommenderade villkoren för godkännandena för försäljning finns i bilaga IV.