

ANHANG I

VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKEN, ART DER ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS, DER ANTRAGSTELLER IN DEN MITGLIEDSSTAATEN

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasiebezeichnung)</u> <u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Schweden	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg und 40 mg	magensaftresistente Tablette	Oral
Dänemark	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Schweden	Pantoprazole Bluefish	20 mg und 40 mg	magensaftresistente Tablette	Oral
Finnland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Schweden	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero-tabletter	20 mg und 40 mg	magensaftresistente Tablette	Oral
Frankreich	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Schweden	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg und 40 mg	magensaftresistente Tablette	Oral
Deutschland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Schweden	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg und 40 mg	magensaftresistente Tablette	Oral
Ungarn	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Schweden	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv- ellenálló tablettá	20 mg und 40 mg	magensaftresistente Tablette	Oral
Irland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Schweden	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro- resistant tablet	20 mg und 40 mg	magensaftresistente Tablette	Oral
Italien	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm	Pantoprazolo Bluefish	20 mg und 40 mg	magensaftresistente Tablette	Oral

<u>Mitgliedstaat</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasiebezeichnung)</u> <u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	Schweden				
Niederlande	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Schweden	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg und 40 mg	magensaftresistente Tablette	Oral
Norwegen	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Schweden	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg und 40 mg	magensaftresistente Tablette	Oral
Polen	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Schweden	Pantoprazole Bluefish	20 mg und 40 mg	magensaftresistente Tablette	Oral
Portugal	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Schweden	Pantoprazole Bluefish	20 mg und 40 mg	magensaftresistente Tablette	Oral
Spanien	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Schweden	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro- resistentes	20 mg und 40 mg	magensaftresistente Tablette	Oral
Schweden	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Schweden	Pantoprazole Bluefish	20 mg und 40 mg	magensaftresistente Tablette	Oral

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR EIN BEFÜRWORDENDES GUTACHTEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON PANTOPRAZOL BLUEFISH UND DAMIT VERBUNDENEN BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Pantoprazol ist ein Protonenpumpeninhibitor (PPI), der für die Behandlung von Magendarmkrankheiten in Verbindung mit Säureübersekretion, wie z. B. Magen- und Zwölffingerdarmulkus, Refluxösophagitis (Behandlung und Rezidivprävention), für die Behandlung einer nicht erosiven gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD), für die Prävention von Ulzera in Zusammenhang mit der Anwendung nicht steroidaler Antiphlogistika (NSAID), Zollinger-Ellison-Syndrom, zur Auslöschung von *H. pylori* indiziert ist.

Der Referenzmitgliedstaat für das dezentralisierte Verfahren für den Antrag für Pantoprazole Bluefish war das Vereinigte Königreich und die betroffenen Mitgliedstaaten waren: die Tschechische Republik, Deutschland, Polen und die Slowakische Republik. Bei dem in den Bioäquivalenzstudien verwendeten medizinischen Ursprungsprodukt handelte es sich um Pantecta 40 mg, das von Altana Pharma AG, Spanien, entwickelt wurde.

Während des dezentralisierten Verfahrens brachte ein betroffener Mitgliedstaat gravierende Einwände in Bezug auf die Bioäquivalenz mit dem Ursprungsprodukt im Nicht-Nüchtern-Zustand vor. Daher wurden folgende Bedenken wegen eines potenziell schwerwiegenden Risikos für die öffentliche Gesundheit an den CHMP verwiesen: Die Studie PAN-2006/006 (Bioäquivalenz im Nicht-Nüchtern-Zustand) untersuchte die Eigenschaften der Prüfformulierung hinsichtlich des Verzehrs einer Mahlzeit in unangemessener Weise und die Möglichkeit eines Unterschieds zwischen der Formulierung des Prüf- und des Referenzproduktes wurde daher nicht in ausreichendem Maß ausgeschlossen. Das Design dieser Studie wurde in folgender Hinsicht als unangemessen erachtet:

- hinsichtlich der Zeitpunkte der Probengewinnung (es hätten mindestens 24 Stunden sein sollen);
- hinsichtlich der Prüfplanspezifikationen in Bezug auf Ausreißerdaten und den anschließenden Ausschluss von Ausreißerdaten.

Der CHMP wandte sich zu Aspekten in Zusammenhang mit der Bioäquivalenz mit dem Ursprungsprodukt unter Nicht-Nüchtern-Bedingungen mit einer Fragenliste und einer zusätzliche Liste ausstehender Sachverhalte an den Antragsteller.

In der angenommenen Fragenliste wurde der Antragsteller vom CHMP ersucht, das Design und die Ergebnisse der Bioäquivalenzstudie im Nicht-Nüchtern-Zustand in Bezug auf folgende Kernaspekte zu erläutern:

- (1) Die Begründung für das Design der Studie, insbesondere des 15-Stunden-Zeitplans zur Probengewinnung und die Begründung für die Vorausdefinition von Ausreißerdaten ausgehend von der gut charakterisierten und erwarteten verzögerten Absorption von Pantoprazol zusammen mit Nahrung bei einem kleinen Teil der Studienteilnehmer - dies sollte mit Verweis auf die aktuellen Leitlinien und im Hinblick auf die Fähigkeit der auswertbaren Daten zum Ausschluss eines Unterschieds zwischen den Formulierungen unter Nicht-Nüchtern-Bedingungen erörtert werden.
- (2) Die Ergebnisse der Analysen der Daten aus der Studie und warum der Antragsteller der Ansicht war, einen Unterschied zwischen den Formulierungen unter Nicht-Nüchtern-Bedingungen ausschließen zu können.
- (3) Die Ergebnisse weiterer Auflösungsprüfungen, die dazu ausgelegt waren, die Magen Umgebung unter Nicht-Nüchtern-Bedingungen nachzuahmen, und die weitere Absicherung, die diese Daten bieten, zusammen mit der Erläuterung der möglichen klinischen Relevanz/Anwendbarkeit.

In Anbetracht der Überlappung zwischen den ersten beiden Teilen der Fragen [(1) und (2)] kombinierte der Antragsteller seine diesbezügliche Antwort. Der dritte Teil (3) wurde separat beantwortet. Im Rahmen seiner Antwort reichte der Antragsteller auch die Ergebnisse der bestätigenden Bioäquivalenzstudie (2009-2106) mit einem Probengewinnungszeitraum von bis zu 30 Stunden ein.

Dem Antrag für Pantoprazole Bluefish liegt die Festlegung einer Bioäquivalenz zwischen der vorgeschlagenen generischen Formulierung und dem Ursprungsprodukt (Pantecta 40 mg von Altana Pharma AG, Spanien) zugrunde. Bluefish Pharmaceuticals AB reichte zwei Bioäquivalenzstudien ein, in denen die vorgeschlagene 40-mg-Formulierung mit dem Referenzprodukt Pantecta 40 mg magensaftresistente Tabletten verglichen wurde; eine Studie wurde unter Nüchtern-Bedingungen durchgeführt [PAN-2006/007], die andere Studie unter Nicht-Nüchtern-Bedingungen [PAN-2006/006]. Nach Ansicht des Antragstellers berücksichtigte das Design dieser beiden Bioäquivalenzstudien die Anforderungen der aktuellen Bioäquivalenz-Leitlinie (CPMP/EWP/QWP/1401/98), die bekannten pharmakokinetischen Eigenschaften von Pantoprazol und die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ausführlich angegebenen Anwendungshinweise („vor einer Mahlzeit unzerkaut mit Wasser schlucken“). Die Befunde aus der Studie über Wechselwirkungen mit Nahrung zusammen mit der aufgezeigten Bioäquivalenz im Nüchtern-Zustand (die empfohlene Art der Dosisanwendung) und unter Miteinbeziehung der umfangreichen Daten zur In-vitro-Auflösung (bei der das „Milieu“ im Magen nach der Nahrungsaufnahme nachgeahmt werden sollte) wurden als ausreichend erachtet, um einen Unterschied zwischen den Formulierungen im Hinblick auf die Integrität der magensaftresistenten Beschichtung und das Risiko des Dosis-Dumpings auszuschließen.

Anfängliche Bioäquivalenzstudien

Der Antragsteller legte die Ergebnisse zweier Bioäquivalenzstudien mit einer oralen Einzeldosis zu 40 mg bei gesunden Freiwilligen vor: **PAN-2006/007** (Studie unter Nüchtern-Bedingungen), **PAN-2006/006** (Studie unter Nicht-Nüchtern-Bedingungen). Diese Studien waren offene, randomisierte Crossover-Studien mit Behandlungssequenz zur Untersuchung der Bioäquivalenz bei gesunden Freiwilligen. Sie berücksichtigten die aktuellen Leitlinien und die pharmakologischen Eigenschaften von Pantoprazol, die verlängerte T-max, die erhöhte Variabilität (insbesondere Cmax) und die unveränderte Halbwertszeit unter Nicht-Nüchtern-Bedingungen.

In der Studie zur Wechselwirkung mit Nahrung beruhten die im Prüfplan niedergelegten Kriterien für Ausreißerdaten auf Pilotdaten, die mögliche Ausschlüsse auf folgender Basis definierten:

- Die Quote von Ausreißerfällen infolge der Prüfformulierung darf nicht größer sein als der Bezugswert + 20 % (auf den nächsten ganzzahligen Wert gerundet).
- Ein Fall gilt als Ausreißer, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen zutreffend ist:
 - Es liegt ein gänzlich oder fast gänzlich Fehlen einer Absorption des Wirkstoffes vor, da der AUClast-Wert die Mittelwerte der jeweiligen Formulierung um mehr als 10 % unterschreitet.
 - Wenn T-max >12 Std.

Der Antragsteller zeigte, dass die „Vordefinition“ von Ausreißerdaten den aktuellen Leitlinien zur Untersuchung von Bioäquivalenz (CPMP/EWP/QWP/1401/98 und in EMEA/CHMP/EWP/40326/2006) entsprach.

Es wurde davon ausgegangen, dass in der Nüchtern-Studie in beiden Studiengruppen (Prüf- und Ursprungsproduktgruppe) Ausreißerdaten auftreten würden.

Der CHMP stellte fest, dass die Ergebnisse mit den verfügbaren veröffentlichten Daten zur Wechselwirkungen von Pantoprazolformulierungen mit Nahrung übereinstimmen, die eine potenzielle verzögerte Absorption und einen Anstieg der Variabilität beschreiben.

Analyseverfahren und pharmakokinetische Variablen

Der Antragsteller reichte Analyseberichte für die Studien ein. Es wurden Standardkriterien für Bioäquivalenz verwendet, d. h., das 90 %-KI für die AUC- und Cmax-Quotienten musste im anerkannten Bereich von 80,00-125,00 liegen.

Der Antragsteller legte mehrere Literaturverweise vor, um die PK-Variabilität von Pantoprazol zu begründen.

Coupe A.J. et al. (1991) zufolge kann Nahrung die Magenentleerung um bis zu 10-11 Stunden verzögern und daher den Zeitverlauf der Absorption oral eingenommener Arzneimittel beeinflussen. Es ist außerdem bekannt, dass Pantoprazol bei manchen Individuen die Absorption verzögert und eine erhöhte pharmakokinetische Variabilität an den Tag legt, wenn es zusammen mit Nahrung eingenommen wird,

wengleich der Grad der Absorption (AUC-Wert) im Allgemeinen als unbeeinflusst gilt (*Radhofer-Welte, 1999* sowie *Fitton und Wiseman* und *Andersson 1996*). Darüber hinaus veröffentlichte die FDA in ihrer Zusammenfassung der Genehmigung des Ursprungsproduktes Protonix 20 mg und Protonix 40 mg einen Anstieg der T-max um 1-4 Stunden unter Nüchtern-Bedingungen auf 5 bis 12 Stunden (wegen der verzögerten Absorption bei gleichzeitiger Aufnahme von Nahrung) [*US-FDA Zusammenfassung der Genehmigung Protonix 20 mg und Protonix 40 mg*].

Es wurde gezeigt, dass die Auswirkung solcher Verzögerungen der Absorption von Pantoprazol auf die Wirksamkeit des Arzneimittels bei einzelnen Patienten für den AUC-Wert, aber nicht für den Cmax-Wert relevant ist, weil AUC mit dem Grad der Säureunterdrückung korreliert [*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*]. Diese kinetische Modifikation tritt bei Pantoprazol häufig auf und stellt den Grund dafür dar, warum die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Pantoprazol-Produkte in der EU Folgendes besagt: „Vor einer Mahlzeit unzerkaut mit Wasser schlucken“.

Zeitplan der Probengewinnung

Die europäischen Leitlinien legen die Kriterien für das Design von Studien der biologischen Verfügbarkeit (Bioverfügbarkeit) und biologischen Äquivalenz (Bioäquivalenz) fest (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Der geplante Zeitplan zur Probengewinnung soll eine angemessene Abschätzung des Cmax-Wertes liefern und die Zeitkurve der Plasmakonzentration in ausreichendem Umfang abdecken, um eine zuverlässige Abschätzung des Grads der Absorption zu ermöglichen.

Dies ist im Allgemeinen erreicht, wenn der aus den Messungen erhaltene AUC-Wert mindestens 80 % des auf Unendlichkeit extrapolierten AUC-Wertes beträgt. Falls ein zuverlässiger Schätzwert für die terminale Halbwertszeit benötigt wird, soll dieser erhalten werden, indem während der terminalen log-linearen Phase mindestens drei bis vier Proben genommen werden.

Ausgehend von einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von etwa 1 Stunde wurde das Dreifache der Halbwertszeit als ausreichend erachtet, um die Elimination von 83 % des Wirkstoffes abzudecken, und das Fünffache der Halbwertszeit sollte es erlauben, eine fast komplette Elimination abzudecken. Demnach wurde ein Zeitraum von 15 Stunden für die Quantifizierung von mindestens 80 % des Gesamt-AUC-Wertes, wie in den Leitlinien empfohlen, als geeignet erachtet.

Der Antragsteller legte den Zeitplan der Probengewinnung in der durchgeführten Studie fest, indem er die allgemeinen Daten aus den verfügbaren veröffentlichten Referenzen berücksichtigte, die bei unterschiedlicher Nahrungsaufnahme generell für einen Magenentleerungszeitraum von weniger als 1 Stunde bis etwa 5 Stunden sprechen.

Die Wahrscheinlichkeit für biologische Nichtäquivalenz wurde unter Inbetrachtung der Ergebnisse der Hauptanalyse vom Antragsteller untersucht und lag im Resultat hinsichtlich des Cmax bei unter 1 % und hinsichtlich des AUClast-Wertes bei 0,02 %.

Der CHMP gelangte ausgehend von den Studienergebnissen zu dem Schluss, dass ein Unterschied des pharmakokinetischen Mechanismus zwischen dem Prüf- und dem Ursprungsprodukt äußerst unwahrscheinlich ist, wenn man die eindeutig für eine Bioäquivalenz sprechenden Daten aus der Hauptanalyse und der Sekundäranalyse (Gesamtanalyse mit messbaren Werten) in Betracht zieht.

Pharmakokinetische Bestätigungsstudie (Studiencode: 2009-2106)

Der Antragsteller legte die Ergebnisse einer weiteren Bestätigungsstudie unter Nicht-Nüchtern-Bedingungen vor, in der die letzte Probengewinnung nach 30 Stunden stattfand. Das Ziel dieser Studie war es, die Auswirkung von Nahrung auf die Kinetik der beiden Pantoprazolformulierungen und deren Stabilität/Abbau sowie das Nichtvorhandensein eines Dosis-Dumpings zu prüfen und Unterschiede zwischen den Formulierungen auszuschließen.

Die Studie wurde unter Nicht-Nüchtern-Bedingungen durchgeführt und vor Anwendung des Arzneimittels wurde ein Frühstück mit hohem Fettgehalt und hoher Kalorienzahl angeboten. Die Proben wurden sofort bei -25 °C aufbewahrt und in die Analyseeinrichtung überführt. Die Auswaschphase betrug 7 Tage.

Der CHMP hielt den Zeitraum zwischen Frühstück und Arzneimittelaufnahme (30 Minuten) für ausreichend kurz. Die Zeitpunkte der Probengewinnung wurden am Ende des Beobachtungszeitraums ausgedehnt, wobei

offensichtlich die Schwächen der vorherigen Studie berücksichtigt wurden. Der Beobachtungszeitraum von 30 Stunden übertraf die bei 24 Stunden liegende Mindestanforderung für Studien mit Pantoprazol. In Anbetracht der kurzen Halbwertszeit der Verbindung war die Auswaschphase ausreichend lang. Nach Ansicht des CHMP war das Studiendesign insgesamt akzeptabel.

Da in den vorherigen Bioäquivalenzstudien und in der Bestätigungsstudie unterschiedliche Chargen verwendet worden waren, legte der Antragsteller für diese unterschiedlichen Chargen Vergleichsstudien zur Auflösung bei pH 6 und pH 6,8 vor. Für diese beiden pH-Werte wurde ein ähnliches Auflösungsverhalten nachgewiesen.

Untersuchte Population

Der Antragsteller stellte die für die Bestätigungsstudie herangezogene Population vor. Es wurden die üblichen Ein- und Ausschlusskriterien für Studien bei gesunden Freiwilligen angelegt, um Patienten mit relevanten Krankheiten auszuschließen.

Der CHMP bestätigte, dass die Ein- und Ausschlusskriterien, die einbezogenen Probanden sowie die Anzahl und Art der Prüfplanabweichungen als akzeptabel erachtet wurden.

Analysemethoden – Studien unter Nüchtern- und Nicht-Nüchtern-Bedingungen

Die Dokumentation der Analysemethoden umfasste einen Analysebericht und einen Bericht über die erneute Prüfung.

Nach Ansicht des CHMP war die Dokumentation der Analysen insgesamt zufriedenstellend, allerdings wurde der Aspekt der Langzeitstabilität als maßgeblicher Einwand betrachtet und der Antragsteller gebeten, im Rahmen der Beantwortung der angenommenen Liste ausstehender Sachverhalte Daten zur Langzeitstabilität vorzulegen.

Pharmakokinetische Variablen

Die primäre Analyse wurde mit dem AUClast- und Cmax-Wert unter Heranziehung der logarithmisch transformierten Quotienten und der 90 %-Konfidenzintervalle (KI) durchgeführt. Es wurden Standardkriterien für Bioäquivalenz verwendet, d. h., das 90 %-KI für die AUC- und Cmax-Quotienten musste im anerkannten Bereich von 0,80-1,25 liegen.

Der mittlere Quotient „Prüf- zu Referenzprodukt“ wurde auf 85,6 berechnet, mit 90 %-Konfidenzintervallen von 77,6-95,6 %. Der Antragsteller wies darauf hin, dass in bestimmten Situationen wie bei Pantoprazol, *„falls gerechtfertigt, um insbesondere Sicherheits- oder Wirksamkeitsbedenken bei Patienten, bei denen die Behandlung zwischen verschiedenen Formulierungen umgestellt wird, zu begegnen“*, unter Umständen ein weiter gefasstes Intervall (75-133 %) für Cmax akzeptabel ist. Das weiter gefasste Akzeptanzintervall (75-133 %) für Bioäquivalenz wird als gerechtfertigt erachtet, da sich Pantoprazol unter Nicht-Nüchtern-Bedingungen als hoch variabel erwiesen hat.

Der Antragsteller begründete die **hoch variable Pharmakokinetik** von Pantoprazol nach der Nahrungsaufnahme unter Bezugnahme auf das biopharmazeutische Klassifikationssystem (BKS). Demzufolge ist Pantoprazol als vorläufig der BKS-Klasse III zugehörig klassifiziert, d. h., es handelt sich um einen Wirkstoff mit hoher Löslichkeit und niedriger Permeabilität. *Fleisher et al., 1996* und *de Campos et al., 2007*, beschrieben, dass Wirkstoffe der BKS-Klasse III wegen einer Reduzierung der Absorption durch einfache physikalische Barrieren ein hoch variables pharmakokinetisches Verhalten an den Tag legen, wenn sie mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Bei einzelnen Patienten wurde gezeigt, dass der AUC-Wert, jedoch nicht der Cmax-Wert mit dem Grad der Säureunterdrückung korreliert, bei der wiederum ein Bezug zur Heilung säurebedingter Krankheiten bekannt ist, und dass kein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Plasmaspitzenkonzentration und der von dem Protonenpumpeninhibitor verursachten maximalen Säureunterdrückung vorliegt [*Hatlebakk, 1996*].

Der CHMP stellte fest, dass die Erweiterung des angegebenen Konfidenzintervalls für Cmax im Studienprüfplan nicht prospektiv definiert war. Die ermittelten Parameter, die für die Analyse herangezogenen Methoden und die Erfolgskriterien schienen dem Standard zu entsprechen und werden als

akzeptabel erachtet. Der CHMP bat den Antragsteller jedoch, die fehlgeschlagene Demonstration einer Bioäquivalenz im Studienbericht, was den Parameter Cmax anbelangte, zu klären.

Der Antragsteller erläuterte in seiner Antwort, dass für Pantoprazol die Anforderung gegebenenfalls zu lockern ist, und reichte einen Bericht über die erwartete klinische Relevanz der verzögerten Absorption von Pantoprazol in der Studie 2009-2106 ein. Der Expertenbericht legt in seinem ersten Teil die Basisfakten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Pantoprazol dar: Die bereits zuvor bekannten Eigenschaften von Pantoprazol mit einer Bioverfügbarkeit von 77 %, einer nur mäßig verzögerten Absorption, einer erhöhten Variabilität, aber einer unveränderten Rate und einem unverändertem Grad der Absorption bei Anwendung mit Nahrung. Anschließend nahm der Experte auf zwei neuere Studien Bezug (De Campos DR et al: Drug Res 2007; Filipe A et al. Drug Res 2008 und Mendes Drug Res 2008), aus denen hervorgeht, dass die Einnahme von Pantoprazol mit Nahrung eine Verringerung des Cmax- und des AUC-Werts hervorrufen kann und die Absorption deutlich verzögert.

Der Experte berief sich auf die Ergebnisse der Studie 2009-2016 und gelangte zu dem Schluss, dass kein Dosis-Dumping-Effekt vorlag, dass ein verzögertes Einsetzen der antisekretorischen Wirkung zu beobachten war, die mit der ersten Dosis korrespondierte, und dass anschließende Dosen eine geringfügige Wirkung auf die Säureunterdrückung hatten.

Der CHMP stellte fest, dass der Unterschied des Cmax-Wertes zwischen dem Prüf- und dem Ursprungsprodukt klinisch unbedeutend ist. Er gelangte zu dem Schluss, dass beide Formulierungen äquivalent und therapeutisch äquivalent sind und dass für das klinische Management der Patienten kein Risiko besteht.

Datenlage zur Sicherheit

Im Verlauf der Studie wurden 80 unerwünschte Ereignisse gemeldet. Alle waren leichter Ausprägung, einige unerwünschte Ereignisse wurden schließlich in Zusammenhang mit der Prüfmedikation gebracht. Bei insgesamt 11 Studienteilnehmern ergaben sich in den Laboruntersuchungen nach der Studie auffällige Laborwerte. Bei allen Studienteilnehmern außer einem wurden diese nach der vom Antragsteller durchgeführten Nachbeobachtung als klinisch nicht signifikant oder abgeklungen klassifiziert. Es gab im Studienverlauf keine Todesfälle und keine schwerwiegenden oder anderen signifikanten unerwünschten Ereignisse.

Der CHMP entschied, dass die eingereichten Daten keine Sicherheitsbedenken hervorrufen.

Nichtvorhandensein eines Unterschieds zwischen Formulierungen

Einführung in die Studie – PAN-2006/006, Wechselwirkung mit Nahrung

Der Antragsteller legte die Hauptanalyse der Plasmaproben, ausschließlich der Ausreißer, in der Studie PAN-2006/006 und außerdem die Analyse der Gesamtfallzahl einschließlich aller Fälle vor. Darüber hinaus untermauerten die in dieser Antwort vorgelegten und erläuterten In-vitro-Daten zur Magenresistenz und In-vitro-Daten zur Auflösung die Schlussfolgerung der Bioäquivalenz.

Hauptanalyse

Die nach den im Prüfplan festgelegten, vordefinierten Kriterien durchgeführte statistische Analyse wurde als Hauptanalyse präsentiert. Zur Durchführung der Hauptanalyse wurden die Daten von Freiwilligen, die als Ausreißer identifiziert wurden, aus dem bei der Analyse berücksichtigten Datensatz ausgeschlossen. Die statistische Analyse beinhaltete keine Extrapolation oder Imputation.

Sekundäranalyse

Als Sekundäranalyse wurde die mit allen auswertbaren Daten aller Freiwilligen durchgeführte statistische Analyse präsentiert. In die Analyse flossen alle verfügbaren Daten ohne Imputation oder Extrapolation ein. Der CHMP bestätigte, dass die Analyse der Gesamtfallzahl alle Fälle einschloss, und zog den Schluss, dass beide untersuchten Formulierungen als bioäquivalent betrachtet werden können.

Bestätigungsstudie zur Wechselwirkung mit Nahrung - 2009-2106

In dieser Studie erfüllte der AUC-Wert das erforderliche Akzeptanzintervall für Bioäquivalenz (80-125). Was den C_{max}-Wert anbelangt, so beträgt das Konfidenzintervall 77,6-95,6 %, was leicht unter dem Akzeptanzintervall (80-125) liegt, aber die intraindividuelle Variabilität (Design mit 2 Perioden und 2 Sequenzen) ist höher als 30 % (36 %) und damit ähnlich wie die in der Fachliteratur für Pantoprazol berichteten Daten.

Unter Berücksichtigung der berichteten Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass zwischen den Formulierungen kein Unterschied von klinischer Signifikanz vorlag.

Der CHMP nahm außerdem eine Liste ausstehender Sachverhalte (LoOI) an und bat den Antragsteller um weitere Klärung der ausstehenden Sachverhalte.

Haupteinwand – LoOI - F1: Der Antragsteller wurde gebeten, die Dokumentation der Langzeitstabilität von gefrorenem Plasma vorzulegen, um die Genauigkeit der Laboruntersuchungen lückenlos zu dokumentieren.

Der Antragsteller reichte eine zusätzliche Validierungsstudie ein. Diese beinhaltete die geforderten Daten über die Langzeitstabilität von Humanplasmaproben sowie Langzeitstabilitätsdaten von Stammlösungen (749 Tage bei -25 °C) und Daten zur Stabilität im automatischen Probennehmer (122,5 Stunden bei 5 °C). Alle Tests erzielten zufriedenstellende Ergebnisse mit lediglich kleinen Abweichungen. Was die Langzeitstabilität anbelangte, wurde bei einem Pantoprazolgehalt von 6-8 % des Nenngehalts eine Verringerung beobachtet, was als akzeptabel erachtet wurde.

Es wurden die detaillierten Ergebnisse der Daten zur Langzeitstabilität von Humanproben angegeben.

Nach Ansicht des CHMP hat der Antragsteller die angeforderten Antworten gegeben und die angeforderten Daten sowie zusätzliche Daten zur Stabilität von Pantoprazol unter verschiedenen Bedingungen eingereicht. Alle Tests lieferten akzeptable Ergebnisse. Der CHMP betrachtete diesen Sachverhalt als geklärt.

Sonstige Einwände – LoOI - F1: Der Antragsteller wurde gebeten, die Herkunft und die Bezeichnung des in der neuen Bioäquivalenzstudie verwendeten Referenzprodukts zu klären.

Der Antragsteller gab an, dass in allen durchgeführten Bioäquivalenzstudien das Referenzprodukt Pantecta verwendet wurde, das sich in Spanien im Verkehr befindet. In den Studien PAN-2006/006 und PAN-2006/007 war der Hersteller Altana, in der Studie 2009-2106 Nycomed. Die Änderung der Bezeichnung war durch die Übernahme des Unternehmens bedingt. Auch die Packungsbeilage des Referenzproduktes wurde vorgelegt.

Nach Ansicht des CHMP war die Antwort des Antragstellers akzeptabel. Die Informationen über das Ursprungsprodukt wurden in zufriedenstellendem Maß geklärt.

LoOI-F2: Der Antragsteller wurde gebeten, die Chargengröße der für die neue Bioäquivalenzstudie verwendeten Charge des Prüfproduktes anzugeben.

Der Antragsteller versicherte in seiner Antwort oben Genanntes. Darüber hinaus wurde ein vollständiges Analysezertifikat (des Prüf- und des Referenzproduktes) vorgelegt, wobei alle Ergebnisse den Spezifikationen entsprachen.

Der CHMP betrachtete diesen Sachverhalt als geklärt.

LoOI-F3: Der Antragsteller wurde gebeten, weitere pharmakokinetische Untersuchungen des Prüf- und des Referenzproduktes für die neue Bioäquivalenzstudie einzureichen, beispielsweise die Lag-Zeiten und den prozentualen extrapolierten AUC-Wert.

Der Antragsteller legte die Untersuchung der Lag-Zeiten und des prozentualen extrapolierten AUC-Werts vor. Darüber hinaus wurden Daten aus der Studie 2009-2106 zu den pharmakokinetischen Parametern vorgelegt. Der Antragsteller zeigte, dass die Zahl der Patienten mit einer prozentualen Erhöhung des extrapolierten AUC-Werts sehr niedrig und die Variabilität beider interessierender Parameter sehr hoch war.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Untersuchung des Prozentanteils des extrapolierten AUC-Werts einen gänzlich angemessene/-n Probengewinnungszeitraum/-zeitpunkte bewies. Die Untersuchung der Lag-Zeit ergab, was die Verzögerung der Absorption von Pantoprazol aus den beiden Zubereitungen anbelangte, klinisch vernachlässigbare Unterschiede. Schlussfolgernd wurden beide Ergebnisse als vollständig akzeptabel erachtet.

BEGRÜNDUNG FÜR DAS BEFÜRWORDENDE GUTACHTEN

In Erwägung nachstehender Gründe:

Der CHMP fand die Begründungen in Bezug auf das Studiendesign zufriedenstellend hinsichtlich:

- des Zeitplans der Probengewinnung,
- der Vorausdefinition von Ausreißerdaten,
- der Ergebnisse der Bestätigungsstudie, der Auflösungsprüfung und des Ergebnisses zur Langzeitstabilität des gefrorenen Plasmas.

Der CHMP ist der Ansicht, dass die Bioäquivalenz des Prüf- und des Ursprungsprodukts auch unter Nicht-Nüchtern-Bedingungen aufgezeigt wurde;

hat der CHMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorbehaltlich der in Anhang IV ausgeführten Bedingungen empfohlen. Bei der gültigen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage handelt es sich um die im Rahmen des wie in Anhang III erwähnten Verfahrens der Koordinierungsgruppe vereinbarten endgültigen Versionen für Pantoprazol Bluefish und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I).

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Die validierten Versionen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind die finalen Versionen, die während des „Coordination group“ Verfahrens erzielt wurden.

ANHANG IV

BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

BEDINGUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Der Antragsteller verpflichtete sich zur Aktualisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage gemäß dem Ausgang des laufenden Verfahrens zur Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nach Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG mit dem Referenzprodukt Protium und damit verbundenen Bezeichnungen.