

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО  
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, В %, ЗА ДАДЕН ОБЕМ ИЛИ МАСА, ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ  
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ, ЗАЯВИТЕЛ/И В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

<u>Страна-членка на ЕС/ЕИЗ</u>	<u>Заявитель</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Австрия	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Швеция	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Стомашно-устойчива таблетка	Перорално приложение
Дания	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Швеция	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Стомашно-устойчива таблетка	Перорално приложение
Финландия	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Швеция	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero- tabletter	20 mg 40 mg	Стомашно-устойчива таблетка	Перорално приложение
Франция	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Швеция	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg 40 mg	Стомашно-устойчива таблетка	Перорално приложение
Германия	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Швеция	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Стомашно-устойчива таблетка	Перорално приложение
Унгария	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Швеция	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg mg gyomornedv- ellenálló tableta	20 mg 40 mg	Стомашно-устойчива таблетка	Перорално приложение
Ирландия	Bluefish	Pantoprazole Bluefish	20 mg	Стомашно-устойчива	Перорално

<u>Страна-членка на ЕС/ЕИЗ</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
	Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Швеция	20 mg/40 mg gastro-resistant tablet	40 mg	таблетка	приложение
Италия	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Швеция	Pantoprazolo Bluefish	20 mg 40 mg	Стомашно-устойчива таблетка	Перорално приложение
Кралство Нидерландия	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Швеция	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg 40 mg	Стомашно-устойчива таблетка	Перорално приложение
Норвегия	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Швеция	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg 40 mg	Стомашно-устойчива таблетка	Перорално приложение
Полша	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Швеция	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Стомашно-устойчива таблетка	Перорално приложение
Португалия	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Швеция	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Стомашно-устойчива таблетка	Перорално приложение
Испания	Bluefish Pharmaceuticals AB	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40	20 mg 40 mg	Стомашно-устойчива таблетка	Перорално приложение

<u>Страна-членка на ЕС/ЕИЗ</u>	<u>Заявител</u>	<u>Име (свободно избрано)</u>	<u>Количество на активното вещество в дозова единица (за дадена маса или обем, или в %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
	Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Швеция	mg comprimidos gastro-resistentes			
Швеция	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Швеция	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Стомашно-устойчива таблетка	Перорално приложение

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ**

## НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

### ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА PANTOPRAZOLE BLUEFISH И СРОДНИ ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Пантопразол е инхибитор на протонната помпа, показан за лечение на стомашно-чревни заболявания, свързани с хиперсекреция на киселина, напр. язва на стомаха и дванадесетопръстника, рефлукс езофагит (за лечение и превенция на повторно развитие), за лечение на неерозивна гастроэзофагеална рефлуксна болест, превенция на развитие на язви, свързани с нестероидни противовоспалителни лекарства, синдрома на Цьолингер – Елисон, ерадикация на инфекция с *H. pylori*.

Референтната държава-членка в децентрализираната процедура относно заявлението за разрешаване на Pantoprazole Bluefish е Обединеното кралство, а засегнатите държави-членки са: Чешката република, Германия, Полша и Словашката република. Оригиналният лекарствен продукт, използван в проучванията на биоеквивалентността, е Pantecta 40 mg, разработен от Altana Pharma AG, Испания. По време на децентрализираната процедура една от засегнатите държави-членки повдига сериозни възражения относно биоеквивалентността спрямо оригиналния продукт в условия на прием след хранене. СНМР е сезиран във връзка със следното възражение за потенциален сериозен риск за общественото здраве: Проучването PAN 2006/006 (биоеквивалентност при прием след хранене) не оценява правилно характеристиките на тестовата форма по отношение на приема на храна и съответно възможността от разлика във формулировката на изследвания и референтния продукт не е изключена. Моделът на проучването се приема за неподходящ по отношение на:

- времена за вземане на пробите (интервалът трябва да е поне 24 часа)
- особености на протокола относно влиянието на маргиналните случаи и последващото им изключване.

СНМР изпраща до заявителя списък с въпроси и последващ списък с неразрешени проблеми по въпроси, свързани с биоеквивалентността спрямо оригиналния продукт при прием след хранене.

В приетия списък с въпроси СНМР изисква от заявителя да обсъди модела и резултатите от проучването за биоеквивалентност при прием след хранене в следните основни аспекти:

- (i) Обосновка за модел на проучването, и по-специално 15-часова схема за вземане на проби, и обосновка за предварително дефиниране на маргиналните случаи въз основа на добре характеризирания и очаквана при малка част от пациентите забавена абсорбция на пантопразол при прием с храна – това трябва да се обсъди във връзка с действащите понастоящем насоки и с оглед на възможността данните, подлежащи на оценяване, да изключват разлика във формулировките в условия на прием след хранене.
- (ii) Резултати от анализите на данните от проучването и причината заявителят да приема, че изключват разлика във формулировките в условия на прием след хранене.
- (iii) Резултати от допълнителни изследвания на разтворимостта, в които се наподобява стомашната среда след хранене, и допълнителните доказателства, предоставени от тези данни, заедно с обсъждане на възможна клинична значимост/приложимост.

Поради припокриването на първите две части на въпроса [(i) и (ii)] заявителят обединява отговорите си по тях. Отговорът на третата част (iii) е предоставен отделно. В рамките на отговора заявителят предоставя също резултати от потвърждаващо проучване на биоеквивалентността (2009-2106) с период на вземане на пробите до 30 часа.

Основанието за заявление за разрешаване на Pantoprazole Bluefish е установяването на биоеквивалентност между предложената генерична формулировка и оригиналния продукт (Pantecta 40 mg на Altana Pharma AG, Испания). Bluefish Pharmaceuticals АВ представя две проучвания на биоеквивалентността, които сравняват предложената 40 mg формулировка с референтния продукт,

Pantecta 40 mg стомашно-устойчиви таблетки; едното проучване се провежда в условия на прием на гладно [PAN-2006/007], а другото в условия на прием след хранене [PAN-2006/006].

Заявителят приема, че в модела на двете проучвания на биоеквивалентността са взети под внимание изискванията на настоящите насоки за биоеквивалентност (CPMP/EWP/QWP/1401/98), известните фармакокинетични характеристики на пантопразол и заявените инструкции за прием, както са описани в КХП („да се гълта цял с вода, преди хранене”). Счита се, че данните от проучването за взаимодействие с храна заедно с демонстрираната биоеквивалентност при прием на гладно (препоръчания начин на прием) и обширните данни за разтворимост *in vitro* (в условия, наподобяващи стомашната среда след хранене) изключват в достатъчна степен разлика във формулировките по отношение на целостта на стомашно-чревната лигавица и риска от ускорен прием на голяма част от дозата.

### Първоначални проучвания на биоеквивалентността

Заявителят представя резултатите от две проучвания на биоеквивалентността при еднократна перорална доза от 40 mg при здрави доброволци: **PAN-2006/007** (прием на гладно), **PAN-2006/006** (прием след хранене). Проучванията са: кръстосани, отворени, с рандомизирана последователност на лечението проучвания на биоеквивалентността, проведени при здрави доброволци; те вземат под внимание настоящите насоки и фармакологичните характеристики на пантопразол, удълженото T-max, увеличената вариабилност (особено Cmax) и непроменения полуживот, в условия на прием след хранене.

При проучването за взаимодействие с храна в протокола са посочени критерии за определяне на маргинални случаи, базирани на пилотни данни, които дефинират възможни изключения въз основа на следното:

- Стойността на маргинални случаи за изследваната формулировка не трябва да е по-голяма от референтната стойност +20% (закръглена към най-близката цяла стойност).
- Случаят се приема за маргинален, ако е на лице поне едно от следните условия:
  - има пълна или почти пълна липса на абсорбция на лекарството (AUClast е по-малко от 10% от средните стойности на съответната формулировка);
  - ако T-max е >12 часа.

Заявителят показва, че „предварителното определяне“ на маргинални случаи е в съответствие с настоящите насоки за изследване на биоеквивалентност (CPMP/EWP/QWP/1401/98 и в ЕМЕА/CHMP/EWP/40326/2006).

Очаква се, че маргинални случаи ще се появят и в двете проучвани групи (групите с изследвания и оригиналния продукт) в условия на прием след хранене.

CHMP отбелязва, че резултатите са в съответствие с наличната публикувана информация за хранителни взаимодействия на пантопразолови формулировки, която описва възможна забавена абсорбция и увеличаване на вариабилността.

### Аналитични методи и фармакокинетични променливи

Заявителят предава аналитични доклади за проучванията. Използвани са стандартни критерии за биоеквивалентност, напр. доверителният интервал от 90% за съотношенията на AUC и Cmax трябва да е в рамките на приетия интервал 80,00-125,00.

Заявителят представя няколко литературни източника за справка, за да оправдае фармакокинетичната вариабилност на пантопразол.

Според *Coupe A.J. et al. (1991)* храната може да забави изпразването на стомаха с до 10-11 часа и така да повлияе на времето на абсорбция на перорално приетите лекарства. Известно е, че при някои индивиди пантопразол проявява забавена абсорбция и увеличена фармакокинетична вариабилност, когато се приема с храна, въпреки общоприетото мнение, че нивото на абсорбция [AUC] не се повлиява (*Radhofer-Welte, 1999, u Fitton u Wiseman u 1996 Andersson*). Още повече, увеличение на T-max от 1-4 часа, в

условия на прием на гладно, до 5-12 часа (дължащо се на забавена абсорбция при прием с храна) е публикувано от FDA в резюмето на одобрението за оригиналния продукт Protonix 20 mg и Protonix 40 mg. [Резюме на одобрението на Protonix 20 mg и Protonix 40 mg на Американската администрация по храните и лекарствата].

Демонстрирано е, че ефектът от това забавяне в абсорбцията на пантопразол, с оглед на лекарствената ефикасност при отделните пациенти, има значение за AUC, но не и за C<sub>max</sub>, тъй като AUC е свързана с нивото на потискане на стомашната киселинност [Hattlebakk, 1996; Thompson, 1997].

Това кинетично изменение се среща често при пантопразол и съставлява причината, поради която кратката характеристика на продукта за продукти, съдържащи пантопразол, в ЕС да гласи: „*Да се гълта цял с вода, преди хранене*“.

### **График за вземане на проби**

Европейските насоки формулират критерии за модел на проучвания на бионаличността и биоеквивалентността (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Планираният график за вземане на проби трябва да предоставя адекватна оценка на C<sub>max</sub> и да покрива в достатъчна степен кривата на плазмената концентрация, за да предостави надеждна оценка за степента на абсорбция.

Това в общи линии се постига, ако AUC, получена от измервания, е поне 80% от AUC, екстраполирана към безкрайност. Ако е необходима надеждна оценка на крайния полуживот, тя трябва да се получи от събиране на поне три до четири проби по време на крайната логаритмична линейна фаза.

Въз основа на краен елиминационен полуживот от около 1 час, три пъти полуживота се приема за достатъчен, за да позволи елиминацията на 83% от лекарството, а пет пъти полуживота се приема за достатъчен за почти пълното елиминиране. Период от 15 часа изглежда подходящ за определяне на поне 80% от общата AUC, както е препоръчано в насоките.

Заявителят определя графика за вземане на пробите в проведеното проучване, като взема предвид общата информация от наличните публикувани документи за справка, които като цяло определят време за изпразване на стомаха от под 1 час до почти 5 часа, като са изследвани различни видове храни. Имайки предвид основните резултати от анализа, вероятността за липса на биоеквивалентност се оценява от заявителя, а получените резултати са под 1% за C<sub>max</sub> и 0,02% за AUC<sub>last</sub>.

СНМР заключава, въз основа на резултатите от проучването, че е изключително малко вероятно да има разлика във фармакокинетичния механизъм за изследвания и оригиналния лекарствен продукт, имайки предвид ясното демонстриране на биоеквивалентност в основния и вторичния (пълен анализ с измерими стойности) анализ.

### **Потвърдително фармакокинетично проучване (код на проучването: 2009-2106)**

Заявителят представя резултатите от допълнително потвърждаващо проучване в условия на прием след хранене и с последно вземане на проба на 30-ия час. Целта на проучването е да се изследват ефектът на храната върху кинетиката на двете пантопразолови формулировки и тяхната стабилност/разпадане, липсата на ефект при бърз прием на голямо количество лекарство и да изключи разлики във формулировките.

Проучването е проведено в условия на прием след хранене, като е сервирана висококалорична закуска с голямо съдържание на мазнини 30 минути преди приема на лекарството. Пробите незабавно са замразявани до -25 °C и са изпращани до лабораторията. Фазата на изчистване е 7 дни.

СНМР счита, че абсорбцията на лекарството след закуска (30 минути) е достатъчно бърза. Времената на вземане на проби са раздалечени в края на периода на наблюдение, като изглежда, че слабостите на предходното проучване са взети под внимание. Периодът на наблюдение от 30 часа превишава



минималния изискван период за проучвания с пантопразол от 24 часа. Фазата на изчистване е достатъчно дълга, като се има предвид краткият полуживот на веществото.

СНМР заключава, че като цяло моделът на проучването е приемлив.

Поради това, че са използвани различни партиди в предишните проучвания на биоеквивалентността и в потвърждаващото проучване, заявителят представя сравнителни проучвания на разтворимостта при рН 6 и 6,8 за тези различни партиди. Доказани са сходни степени на разтворимост за тези две рН стойности.

### **Проучвана популация**

Заявителят представя подбраната за потвърждаващото проучване популация. Приложени са обикновените критерии за включване и изключване при проучвания със здрави доброволци по отношение на изключването на индивиди със свързани заболявания.

СНМР потвърждава, че критериите за включване и изключване, включените индивиди, както и броят и видът на отклоненията от протокола се считат за приемливи.

### **Аналитични методи – проучвания с прием на гладно или след хранене**

Документацията на аналитичните методи включва аналитичен доклад и доклад за повторно потвърждение.

СНМР счита, че като цяло аналитичната документация е задоволителна, но въпреки това определя проблема с дълготрайната стабилност като сериозно възражение и изисква от заявителя да предостави данни за дълготрайната стабилност в отговор на приетия списък с неразрешени проблеми.

### **Фармакокинетични променливи**

Основният анализ е проведен върху AUC<sub>last</sub> и C<sub>max</sub> с използването на логаритмично преобразувани съотношения и доверителни интервали от 90%. Използвани са стандартни критерии за биоеквивалентност, напр. доверителният интервал от 90% за съотношенията на AUC и C<sub>max</sub> трябва да е в рамките на приетия интервал от 0,80-1,25.

Средното съотношение „изследван спрямо референтен“ е изчислено на 85,6 при 90% доверителни интервали от 77,6-95,6%. Заявителят посочва, че в определени ситуации за пантопразол може да е приемлив по-широк интервал (75-133%) за C<sub>max</sub> „ако е оправдан, разрешаващ определени проблеми свързани с безопасността и ефикасността, за пациенти, преминаващи от едната на другата формулировка“. По-широкият приемлив интервал (75-133%) за биоеквивалентност се счита за оправдан, тъй като е доказано, че пантопразол е силно вариабилен в условия на прием след хранене.

Заявителят обосновава **силно вариабилната фармакокинетика** на пантопразол при прием след хранене, като се позовава на биофармацевтичната класификационна система (BCS). Според нея пантопразол се класифицира като условен BCS клас III, т.е. лекарство с висока степен на разтворимост и ниска степен на проникване. *Fleisher et al, 1996* и *de Campos et al. 2007* описват, че BCS клас III лекарствата имат склонност към високо вариабилна фармакокинетика в случаите, когато се приемат с храна, поради понижаване на абсорбцията от обикновени физически прегради. При отделни пациенти е демонстрирано, че AUC, но не и C<sub>max</sub>, е свързана с нивото на потискане на стомашната киселинност, което е в пряка връзка с лечението на заболявания, свързани с киселинността, и няма времева връзка между максималната концентрация в плазмата и максималното потискане на киселинността, причинено от инхибиторите на протонната помпа [*Hatlebakk, 1996*].

СНМР отбелязва, че разширяването на зададения доверителен интервал за C<sub>max</sub> не е дефинирано предварително в протокола на проучването. Определените параметри, използваните методи за анализ и критериите за успех изглеждат стандартни и се считат за приемливи; въпреки това СНМР изисква от

заявителя да изясни невъзможността в протокола на проучването да се демонстрира биоеквивалентност по отношение на параметъра *C<sub>max</sub>*.

Заявителят отговаря, че за пантопразол може да не се използва толкова стриктно изискване и предава доклад за очакваното клинично значение на забавената абсорбция на пантопразол, която се наблюдава в проучване 2009-2106. В първата си част експертният доклад показва основните факти за фармакокинетиката и фармакодинамиката на пантопразол: вече известните свойства на пантопразол като 77% бионаличност, слабо забавяне на абсорбцията, увеличена вариабилност, но непроменена скорост и ниво на абсорбция при прием с храна. След това експертът прави справка с две по-нови проучвания (De Campos DR et al. Drug Res 2007; Filipe A et al. Drug Res 2008; и Mendes Drug Res 2008), които показват, че приложението на пантопразол в комбинация с храна може да предизвика понижение на *C<sub>max</sub>* и AUC и извънено забавяне на абсорбцията.

Експертът прави справка с резултатите от проучване 2009-2106 и заключава, че няма ефект на бърза абсорбция на голямо количество лекарство и че се наблюдава забавено начало на антисекреторния ефект, съответстващо на първия прием, и последващите приеми имат малък ефект върху потискането на киселинното секретирание.

СНМР отбелязва, че разликите в *C<sub>max</sub>* между изследвания и оригиналния продукт нямат клинично значение. СНМР заключава, че двете формулировки са равностойни и терапевтично еквивалентни и че няма риск за лечението на пациентите.

### ***Резултати за безопасността***

В хода на проучването са докладвани 80 нежелани събития. Всичките са с умерена степен на тежест, а някои от нежелани събития впоследствие са свързани с проучваното лекарство. Лабораторни изменения в лабораторните изследвания след края на проучването има при общо 11 индивида. Всички, с изключение на един, са класифицирани като клинично незначими или са отменили след проследяването, проведено от заявителя. В хода на проучването няма смъртни случаи, както и тежки или други значими нежелани събития.

СНМР заключава, че от предоставените данни не могат да се направят изводи за проблеми, свързани с безопасността.

### **Липса на разлика във формулировките**

#### *Въведение в проучването - PAN-2006-006, Взаимодействие с храна*

Заявителят представя главния анализ на пробите от плазма, като изключва маргиналните резултати от проучване PAN-2006/006 и също анализа на цели проби, включващи всички случаи. Още повече, данните за *in vitro* стомашна резистентност и *in vitro* разтворимост, представени и обсъдени в този отговор, са в подкрепа на заключението за биоеквивалентност.

#### *Главен анализ*

Статистическият анализ, проведен според предварително определените критерии, зададени в протокола, е представен като главен анализ. За провеждане на главния анализ данните от доброволците, идентифицирани като маргинални, са изключени от групата данни, включени в анализа. В статистическия анализ не са използвани екстраполация или импутация.

#### *Вторичен анализ*

Статистическият анализ, проведен с всички оценени данни за всички доброволци, е представен като вторичен анализ. Всички налични данни са включени без импутация или екстраполация.

СНМР взема под внимание анализа на цялата проба, включвайки всички случаи, и заключава, че и двете проучвани формулировки могат да се приемат за биоеквивалентни.

*Потвърдително проучване за изследване на взаимодействието с храна -2009-2106*

В това проучване AUC влиза в изисквания приемлив интервал за биоеквивалентност (80-125).

Доверителният интервал за C<sub>max</sub> е 77,6-95,6%, което е малко под приемливия интервал (80-125), но интра-индивидуалната вариабилност (модел с 2 периода и 2 последователности) е по-голяма от 30% (36%), подобно на данните за пантопразол, докладвани в литературата.

СНМР, вземайки предвид докладваните данни, заключава, че няма клинично значима разлика във формулировките.

СНМР приема също списък с неразрешени проблеми, изисквайки от заявителя да изясни допълнително нерешените въпроси.

**Основно възражение - списък с неразрешени проблеми – въпрос 1:** Заявителят е помолен да предаде документацията за дълготрайната стабилност на замразената плазма, за да документираща напълно точността на лабораторните оценки.

Заявителят представя допълнително валидиращо проучване. То включва исканите данни за дълготрайната стабилност на проби от човешка плазма, както и данни за дълготрайна стабилност на лабораторните разтвори (749 дни при -25 °C) и стабилността на пробите в машините за тяхната обработка (122,5 часа при 5 °C).

Всички тестове стигат до задоволителни резултати със съвсем малки отклонения. Относно дълготрайната стабилност е наблюдавано понижение в съдържанието на пантопразол между 6-8% от първоначалното съдържание, което се смята за приемливо.

Предоставени са подробни резултати за данните за дълготрайната стабилност на човешки проби.

СНМР взема под внимание, че заявителят се съобразява с искания отговор и подава данните заедно с допълнителни данни относно стабилността на пантопразол в различни условия. Всички изследвания дават приемливи резултати. СНМР приема въпроса за разрешен.

**Други възражения - списък с неразрешени проблеми – въпрос 1:** Заявителят е помолен да изясни произхода и името на референтния продукт, използван в проучването на биоеквивалентността.

Заявителят твърди, че референтният продукт във всички проведени проучвания за биоеквивалентност е Pantecta, продаван в Испания. Производителят е Altana за проучвания Pan 2006/006 и Pan 2006/007, и Nусomed за проучване 2009-2106. Промяната в наименованието се дължи на смяна на собственика на компанията. Също така е предоставена листовката за пациента на референтния продукт.

СНМР приема отговора на заявителя за приемлив. Информацията за оригиналния продукт е изяснена в задоволителна степен.

**Списък с неразрешени проблеми –въпрос 2:** Заявителят е помолен да посочи размера на партидата, използвана за новото проучване на биоеквивалентността на изследвания продукт.

Заявителят потвърждава отговора си на по-горния въпрос. Също така е предоставен пълен аналитичен сертификат (за изследвания и референтния продукт) с всички резултати в съответствие с характеристиките.

СНМР приема въпроса за разрешен.

**Списък с неразрешени проблеми –въпрос 3:** Заявителят е помолен да предостави допълнителни фармакокинетични оценки за изследвания и референтния продукт за новото изследване на биеквивалентността, като времената на забавяне и % екстраполирана AUC.

Заявителят предоставя оценка на времената на забавяне и % екстраполирана AUC. В допълнение са предоставени данни за фармакокинетичните параметри от проучване 2009-2106. Заявителят показва, че броят на пациентите с увеличен % на екстраполирана AUC е много нисък и вариабилността в двата интересувани параметъра е много висока.

СНМР заключава, че оценката на процента на екстраполираната AUC показва напълно подходящ период на вземане на пробите/времена на вземане на пробите. Оценката на времето на забавяне показва клинично незначими разлики, отнасящи се до забавяне в абсорбцията на пантопразол от двете формулировки.

В заключение, и двата резултата се считат за напълно приемливи.

## ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ

Като се има предвид, че

СНМР счита, че обосновките за модел на проучването са задоволителни по отношение на:

- график на вземане на пробите,
- предварително дефиниране на маргинални случаи,
- резултати от потвърждаващото проучване, изследване на разтворимостта и резултат за дългосрочната стабилност на замразената плазма.

СНМР приема, че е демонстрирана биоеквивалентност между изследвания и оригиналния продукт и при условия на прием след хранене;

СНМР препоръчва да бъдат издадени разрешения за употреба при условията, изложени в Приложение IV. Валидната кратка характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са последните версии, постигнати по време на процедурата на координационната група, както е отбелязано в Приложение III за Pantoprazole Bluefish и сродни имена (вж. Приложение I).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,  
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

Актуалната Кратка характеристика на продукта, Данните върху опаковката и Листовката за пациента са последните версии, постигнати при процедура на Координационната група.

**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**  
**УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



## **УСЛОВИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Заявителят се ангажира да актуализира кратката характеристика на продукта и листовката в съответствие с изхода на течащата към момента процедура по хармонизация на КХП, съгласно член 30 на Директива 2001/83/ЕО за референтния продукт Protium и сродни имена.