

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE, ZPŮSOB
PODÁNÍ, ŽADATEL V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) Název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Rakousko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Enterosolventní tablety	Perorální podání
Dánsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Enterosolventní tablety	Perorální podání
Finsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero-tabletter	20 mg 40 mg	Enterosolventní tablety	Perorální podání
Francie	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg 40 mg	Enterosolventní tablety	Perorální podání
Německo	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Enterosolventní tablety	Perorální podání
Maďarsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv-ellenálló tableta	20 mg 40 mg	Enterosolventní tablety	Perorální podání
Irsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistant tablet	20 mg 40 mg	Enterosolventní tablety	Perorální podání
Itálie	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm	Pantoprazolo Bluefish	20 mg 40 mg	Enterosolventní tablety	Perorální podání

<u>Členský stát</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) Název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
	Švédsko				
Holandsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg 40 mg	Enterosolventní tablety	Perorální podání
Norsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg 40 mg	Enterosolventní tablety	Perorální podání
Polsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Enterosolventní tablety	Perorální podání
Portugalsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Enterosolventní tablety	Perorální podání
Španělsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro-resistentes	20 mg 40 mg	Enterosolventní tablety	Perorální podání
Švédsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Enterosolventní tablety	Perorální podání

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ KLADNÉHO STANOVISKA

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU PANTOPRAZOLE BLUEFISH A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Pantoprazol je inhibitor protonové pumpy (PPI), který je určen k léčbě onemocnění gastrointestinálního traktu spojených s nadměrnou tvorbou kyseliny, jako je žaludeční vřed a vřed dvanáctníku či refluxní ezofagitida (léčba a prevence relapsu), a dále k léčbě neerozivní refluxní choroby jíenu (GERD), prevenci vzniku vředů v souvislosti s užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAIDs), Zollinger-Ellisonova syndromu a k eradikaci *H. pylori*.

Referenčním členským státem pro žádost o decentralizovaný postup pro přípravek Pantoprazole Bluefish bylo Spojené království a dotčenými členskými státy byly: Česká republika, Německo, Polsko a Slovensko. Referenčním léčivým přípravkem ve studiích bioekvivalence byl přípravek Pantecta 40 mg, který vyvinula společnost Altana Pharma AG, Španělsko.

Jeden z dotčených členských států vyjádřil během decentralizovaného postupu závažné pochybnosti týkající se bioekvivalence přípravku Pantoprazol Bluefish s referenčním přípravkem v podmínkách podávání po jídle. Proto byla výboru CHMP postoupena následující záležitost, která mohla představovat možné závažné riziko pro veřejné zdraví: studie PAN 2006/006 (bioekvivalence v podmínkách po jídle) adekvátně nezhodnotila vlastnosti zkoumaného přípravku s ohledem na příjem potravy, a možné rozdíly ve složení mezi zkoumaným a referenčním léčivým přípravkem tedy nelze dostatečně vyloučit. Návrh této studie byl považován za nevhodný s ohledem na následující skutečnosti:

- doba odběru vzorků (měla být alespoň 24 hodin po podání přípravku)
- přesná formulace protokolu týkající se mimořádných hodnot a jejich následného vyloučení z analýzy.

Výbor CHMP zaslal žadateli seznam otázek a seznam nevyřešených otázek, které se týkaly připomínek ohledně bioekvivalence zkoumaného a referenčního přípravku v podmínkách podávání po jídle.

V přijatém seznamu otázek výbor CHMP žadatele vyzval k objasnění návrhu a výsledků studie bioekvivalence v podmínkách podávání přípravku po jídle, a to s ohledem na následující klíčové skutečnosti:

(i) Odůvodnění návrhu studie, především 15hodinového schématu odebírání vzorků a předem definovaných mimořádných hodnot na základě dobře popsaného a předpokládaného zpomalení vstřebávání pantoprazolu podávaného spolu s jídlem u malého procenta subjektů – tyto skutečnosti by měly být probrány s ohledem na současná doporučení a z hlediska toho, zdali je možné použít hodnocené údaje k vyloučení rozdílu mezi přípravky podávanými po jídle.

(ii) Výsledky analýz údajů ze studie a proč je žadatel toho názoru, že s jejich pomocí lze vyloučit rozdíl mezi přípravky, které se podávají po jídle.

(iii) Výsledky dalšího testování rozpustnosti navrženého tak, že napodobuje prostředí v žaludku po jídle, a další důkaz, který poskytují tyto údaje, spolu s diskusí o možném klinickém významu/použitelnosti.

Vzhledem k tomu, že se obsah dvou prvních otázek významnou měrou překrývá [(i) a (ii)], žadatel svou odpověď na tyto otázky spojil. Odpověď na třetí otázku (iii) poskytl žadatel zvlášť. Spolu s odpověďmi na otázky předložil žadatel rovněž výsledky registrační studie bioekvivalence (2009-2106) s maximální dobou odběru vzorku 30 hodin po podání pantoprazolu.

Důvodem podání žádosti pro přípravek Pantoprazole Bluefish je stanovení bioekvivalence mezi navrženým referenčním a zkoumaným léčivým přípravkem (přípravek Pantecta 40 mg vyráběný společností Altana Pharma AG, Španělsko). Žadatel předložil dvě studie bioekvivalence, ve kterých byl navrhovaný přípravek v dávce 40 mg srovnáván s referenčním léčivým přípravkem Pantecta 40 mg ve formě enterosolventních tablet; jedna studie byla provedena za podmínek nalačno [PAN-2006/007] a druhá za podmínek podávání přípravku po jídle [PAN-2006/006].

Žadatel byl toho názoru, že návrh obou těchto studií bioekvivalence zohledňuje kritéria současných směrnic pro bioekvivalenci (CPMP/EWP/QWP/1401/98), známé farmakokinetické vlastnosti pantoprazolu a pokyny pro podávání přípravku uvedené v souhrnu údajů o přípravku („*tabletu polkněte celou před jídlem a zapijte vodou*“). Výsledky studie interakce s potravou spolu s průkazem bioekvivalence v podmínkách nalačno

(doporučená metoda podávání) a rozsáhlými údaji, které se týkají in vitro rozpustnosti (navržené tak, aby napodobila prostředí v žaludku po jídle), byly považovány za dostatečné pro vyloučení rozdílů mezi přípravky ve smyslu integrity enterosolventního potahu tablety a rizika opožděného vstřebávání dávky přípravku.

Počáteční studie bioekvivalence

Žadatel předložil výsledky dvou studií bioekvivalence, v nichž byla zdravým dobrovolníkům perorálně podávána jedna 40mg dávka přípravku: **PAN-2006/007** (v podmínkách nalačno), **PAN-2006/006** (po podání jídla). Jednalo se o: zkřížené, otevřené studie bioekvivalence s randomizovaným podáváním léčby provedené u zdravých dobrovolníků; v těchto studiích byla zohledněna současná doporučení a farmakologické vlastnosti pantoprazolu, prodloužený T-max, zvýšená variabilita (především Cmax) a nezměněný poločas eliminace v podmínkách podávání přípravku po jídle.

Ve studii interakce přípravku s potravou byla protokolem stanovena kritéria pro mimořádné hodnoty, která vycházejí z pilotních údajů definujících možné výjimky založené na následujících skutečnostech:

- Procento krajních případů nesmí při zkoumání přípravku přesahovat referenční mez + 20 % (zaokrouhлено na nejbližší celé číslo).
- Příklad je považován za krajní, pokud je splněna alespoň jedna z následujících podmínek:
 - Úplné nebo téměř úplné chybění absorpce léčivého přípravku (hodnota AUClast je nižší než 10 % průměrné hodnoty pro odpovídající látku)
 - Pokud je hodnota T-max >12 hodin

Žadatel uvedl, že „předem definované“ krajní případy byly v souladu se současnými pokyny k vedení výzkumu bioekvivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 a v EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

Předpokládalo se, že se krajní případy vyskytnou v obou zkoumaných skupinách (skupina referenčního a zkoumaného přípravku) studie v podmínkách podávání přípravků po jídle.

Výbor CHMP konstatoval, že výsledky odpovídají dostupným zveřejněným informacím, které se týkají interakce přípravků obsahujících pantoprazol s potravou a odpovídají možnému prodloužení absorpce a zvýšené variabilitě.

Analytické metody a farmakokinetické proměnné

Žadatel předložil pro studie analytické zprávy. Ve studii byla použita standardní kritéria pro bioekvivalenci, tj. 90 % CI vypočtený pro ukazatele AUC a C_{max} se musí pohybovat ve schváleném rozmezí 80,00-125,00.

Žadatel předložil několik odkazů z literatury, které vysvětlují FK variabilitu pantoprazolu.

Podle autora *Coupe A.J. a kol. (1991)* může potrava prodloužit vyprazdňování žaludku až na 10-11 hodin a proto může mít vliv na dobu vstřebávání perorálně podaných léků. Je rovněž známo, že pantoprazol podaný perorálně spolu s jídlem vykazuje u některých jedinců opožděnou absorpci a zvýšenou farmakokinetickou variabilitu, ačkoli se má za to, že celkový rozsah absorpce [AUC] není ovlivněn (*Radhofer-Welte, 1999, a Fitton a Wiseman a 1996 Andersson*). Zvýšení hodnoty T-max z 1-4 hodin v podmínkách podávání nalačno na 5 až 12 hodin (přisuzované prodloužené absorpci látky v podmínkách podávání s jídlem) bylo zveřejněno americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v souhrnu údajů o přípravku Protonix 20 mg a Protonix 40 mg. [*Souhrn údajů o přípravku Protonix 20 mg a Protonix 40 mg vypracovaný americkým FDA*].

Bylo prokázáno, že vliv takového prodloužení na vstřebávání pantoprazolu z hlediska účinnosti léku odpovídá u některých pacientů hodnotě AUC, nikoliv Cmax, vzhledem k tomu, že hodnota AUC přímo koreluje se stupněm potlačení tvorby kyseliny [*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*].

Tato změna kinetiky je u pantoprazolu pozorována často a je důvodem pro uvedení následující informace v souhrnu údajů o přípravcích obsahujících pantoprazol, které jsou k dispozici ve státech EU: „*Tabletu spolkněte celou před jídlem a pijte vodu*“.

Plán odběru vzorků

Evropské směrnice stanovují kritéria pro návrh studií biologické dostupnosti a bioekvivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Plán odebírání vzorků by měl zajišťovat přiměřený odhad hodnoty C_{max} a měl by dostatečně pokrývat časovou křivku plazmatické koncentrace tak, aby poskytl spolehlivý odhad rozsahu absorpce.

Toho je obvykle dosaženo v případě, kdy hodnota AUC odvozená z měření dosahuje alespoň 80 % hodnoty AUC extrapolované na nekonečno. V případě potřeby získat spolehlivý odhad terminálního poločasu eliminace je nutné odebrat alespoň tři až čtyři vzorky během terminální logaritmičticky lineární fáze. Na základě délky terminálního poločasu eliminace – přibližně 1 hodina – byl trojnásobek poločasu eliminace považován za dostatečný k pokrytí eliminace 83 % přípravku a pětinašobek poločasu eliminace zajistil téměř úplnou eliminaci přípravku z organismu. Doba 15 hodin byla tedy považována za ideální pro stanovení alespoň 80 % z celkové hodnoty AUC (v souladu s doporučeními).

Žadatel stanovil pro studii dobu odběru vzorků s ohledem na obecné informace z dostupných publikovaných odkazů, které povětšinou uváděly dobu vyprazdňování žaludku trvající méně než 1 hodinu až přibližně 5 hodin v závislosti na příjmu potravy.

Žadatel hodnotil pravděpodobnost bioekvivalence s ohledem na výsledky hlavní analýzy a výsledkem byla hodnota nižší než 1% pro C_{max} a 0,02 % pro AUC_{last}.

Na základě výsledků studie dospěl výbor CHMP k závěru, že rozdíl v mechanismu FK zkoumaného a referenčního přípravku jen velmi nepravděpodobně poskytne jasný důkaz bioekvivalence v rámci hlavní a sekundární analýzy (analýza všech měřitelných hodnot).

Registrační studie farmakokinetiky (kód studie: 2009- 2106)

Žadatel předložil výsledky dodatečné registrační studie podávání přípravku po jídle s maximální dobou odběru vzorku 30 hodin po podání pantoprazolu. Cílem této studie bylo otestovat vliv potravy na kinetiku dvou přípravků obsahujících pantoprazol a jejich stabilitu/degradaci, absenci prodloužení vstřebávání dávky přípravku a vyloučit rozdíly mezi přípravky.

Studie byla prováděna v podmínkách podávání přípravku po jídle, kdy 30 minut před užitím pantoprazolu byla pacientovi podána snídaně s vysokým obsahem tuků a kalorií. Vzorky byly ihned uskladněny při teplotě -25°C a přesunuty do laboratoří provádějících analýzu. Eliminační fáze trvala 7 dní.

Výbor CHMP byl toho názoru, že doba, která uplynula od snídaně do užití léku (30 minut), byla dostatečně krátká. Časy odběru vzorků byly na konci období sledování prodlouženy, což pravděpodobně zohledňovalo slabé stránky předchozí studie. Doba pozorování v délce 30 hodin přesáhla minimální požadavky pro studie s pantoprazolem. Doba pozorování stanovená pro studie s pantoprazolem je 24 hodin. Eliminační fáze byla s ohledem na krátký poločas eliminace látky dostatečně dlouhá.

Výbor CHMP považoval celkový návrh studie za přijatelný.

Vzhledem k tomu, že v předchozích studiích bioekvivalence a v registrační studii byly použity jiné šarže přípravku, předložil žadatel pro tyto jiné šarže srovnávací studie rozpustnosti léčivého přípravku při pH 6 a 6,8. U těchto dvou hodnot pH byla prokázána podobná míra rozpustnosti.

Zkoumaná populace

Žadatel představil populaci zařazenou do registrační studie. Za účelem vyřazení subjektů trpících závažným onemocněním ze studie byla použita běžná kritéria pro zařazení a vyřazení zdravých dobrovolníků.

Výbor CHMP uvedl, že kritéria pro zařazení a vyřazení subjektů, subjekty zahrnuté do studie, počet a typ odchylek od protokolu byly považovány za přípustné.

Analytické metody – studie v podmínkách nalačno a po jídle

Dokumentace týkající se analytických metod zahrnovala analytickou zprávu a zprávu o prodloužení doby platnosti.

Výbor CHMP byl toho názoru, že souhrnná analytická dokumentace je dostatečná, avšak znovu vznesl hlavní námitku týkající se dlouhodobé stability a vyžádal si, aby žadatel předložil údaje o dlouhodobé stabilitě odpovídající na přijatý seznam nevyřešených otázek.

Farmakokinetické proměnné

S použitím logaritmicky transformovaných poměrů a 90% intervalů spolehlivosti (CIs) byla provedena primární analýza AUC_{last} a C_{max} . Ve studii byla použita standardní kritéria pro bioekvivalenci, tj. 90 % CI vypočtený pro ukazatele AUC a C_{max} se musí pohybovat ve schváleném rozmezí 0,8-1,25.

Průměrný poměr „zkoumaný k referenčnímu“ byl vypočítán jako 85,6 s 90% intervalem spolehlivosti v rozmezí 77,6-95,6%. Žadatel poukázal na skutečnost, že v určitých situacích, jako u pantoprazolu, je širší interval (75-133 %) pro hodnotu C_{max} přípustný „v odůvodněném případě, a to zejména z hlediska jakýchkoli obav ohledně bezpečnosti nebo účinnosti přípravku u pacientů, kteří přešli od jedné lékové formy na jinou“. Širší požadovaný interval (75-133 %) pro bioekvivalenci se považuje za odůvodněný vzhledem k tomu, že vlastnosti pantoprazolu se významnou měrou liší při podávání po jídle.

Žadatel zdůvodnil **vysokou variabilitu farmakokinetických vlastností** pantoprazolu po podání jídla na základě biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS). V tomto systému je pantoprazol prozatímne zařazen do III. třídy BCS, tj. lék s rychlou rozpustností - nízkou propustností. *Autoři Fleisher a kol., 1996 a de Campos a kol., 2007* uvedli, že léky III. třídy v systému BCS vykazují při užívání s jídlem vysoce proměnlivou farmakokinetickou dostupnost vzhledem k omezenému vstřebávání, které je způsobeno prostými fyzikálními bariérami. U jednotlivých pacientů bylo prokázáno, že hodnota AUC, avšak nikoliv C_{max} , koreluje se stupněm potlačení acidity, což úzce souvisí s vyléčením onemocnění vyvolaných působením kyseliny, a že neexistuje žádná dočasná spojitost mezi vrcholem koncentrace v plazmě a maximem potlačení tvorby kyseliny prostřednictvím inhibitorů protonové pumpy [*Hatlebakk, 1996*].

Výbor CHMP poznamenal, že rozšíření stanoveného intervalu spolehlivosti pro hodnotu C_{max} nebylo ve studijním protokolu vhodně definováno. Stanovené parametry, metody analýzy a kritéria úspěšnosti se jeví jako standardní a jsou považovány za přijatelné. Výbor CHMP žadatele také požádal o objasnění neúspěšného průkazu bioekvivalence uvedeného ve zprávě o studii, který se týká parametru C_{max} .

Žadatel odpověděl, že pro pantoprazol lze požádat o zmírnění přísnosti požadavků a předložil zprávu týkající se předpokládaného klinického významu opožděného vstřebávání pantoprazolu, které bylo zaznamenáno ve studii 2009-2106. V první části odborné zprávy jsou uvedeny základní údaje týkající se PK a PD pantoprazolu: předem známé vlastnosti pantoprazolu – 77% biologická dostupnost, pouze mírné opoždění vstřebávání, zvýšená variabilita, ale nezměněná rychlost a rozsah absorpce při podání s jídlem. Dále odborník odkazuje na dvě novější studie (De Campos DR a kol: *Drug Res* 2007; Filipe A a kol. *Drug Res* 2008; a Mendes *Drug Res* 2008), ve kterých se uvádí, že podávání pantoprazolu s jídlem může vyvolat snížení hodnot C_{max} a AUC a výrazně prodloužit absorpci.

V odborné zprávě jsou uvedeny výsledky studie 2009-2106 a autor zprávy došel k závěru, že ve studii nebyl zaznamenán účinek ve smyslu opožděného vstřebávání dávky pantoprazolu, že opožděný nástup účinku na snížení sekrece byl zaznamenán v souvislosti s podáním první dávky a že další dávky přípravku měly nižší účinek na potlačení tvorby kyseliny.

Výbor CHMP byl toho názoru, že rozdílná hodnota C_{max} u zkoumaného a referenčního léčivého přípravku není z klinického hlediska významná. Výbor CHMP došel k závěru, že oba přípravky jsou rovnocenné a terapeuticky ekvivalentní a že nepředstavují riziko pro klinickou léčbu pacientů.

Výsledky týkající se bezpečnosti

V průběhu studie bylo hlášeno 80 nežádoucích příhod. Všechny nežádoucí účinky byly mírné intenzity. Některé z nich byly posléze spojeny s užíváním zkoumaného léčivého přípravku. V laboratorním hodnocení

provedeném po ukončení studie byly celkem u 11 subjektů zaznamenány abnormální laboratorní nálezy. Všechny případy kromě jednoho byly klasifikovány jako klinicky nevýznamné nebo odezněly v průběhu dalšího sledování provedeného žadatelem. Během studie nebyl zaznamenán výskyt úmrtí ani závažných nebo jiných významných nežádoucích příhod.

Výbor CHMP rozhodl, že z předložených údajů nelze vyvodit žádné pochybnosti týkající se bezpečnosti.

Absence rozdílů mezi přípravky

Úvod do studie – PAN-2006-006, interakce s potravinami

Žadatel předložil hlavní analýzu vzorků plazmy vyjma mimořádné hodnoty provedenou ve studii PAN-2006/006 a rovněž analýzu celého vzorku včetně všech případů. Navíc údaje o *in vitro* gastrorezistenci a *in vitro* rozpustnosti, které jsou uvedeny a projednávány v této zprávě, podporují závěr týkající se bioekvivalence.

Hlavní analýza

Statistická analýza provedená podle předem definovaných kritérií stanovených v protokolu byla předložena jako hlavní analýza. Pro provedení hlavní analýzy byly údaje od dobrovolníků označené jako mimořádné vyloučeny ze souboru dat, který byl podroben této analýze. Ve statistické analýze nebyla použita metoda extrapolace ani dopočítávání.

Sekundární analýza

Statistická analýza všech hodnocených dat získaných od všech dobrovolníků byla předložena jako sekundární analýza. Všechny dostupné údaje byly do analýzy zahrnuty bez jakékoli úpravy ve smyslu extrapolace nebo dopočítávání.

Výbor CHMP posoudil analýzu celého vzorku včetně všech případů a rozhodl, že oba zkoumané přípravky lze považovat za bioekvivalentní.

Registrační studie interakce s potravinami - 2009- 2106

V této studii se hodnota AUC pohybovala v požadovaném rozmezí pro bioekvivalenci (80-125). Pro hodnotu C_{max} dosahuje rozmezí intervalu spolehlivosti 77,6 – 95,6 %, což je hodnota nepatně nižší než požadované rozmezí (80-125), ale intraindividuální variabilita (dvoufázový dvousekvenční návrh) je vyšší než 30 % (36 %). Tyto hodnoty se podobají hodnotám pro pantoprazol, které jsou uváděny v literatuře.

Po zvážení dostupných údajů došel výbor CHMP k závěru, že přípravky se z klinického hlediska neliší.

Výbor CHMP rovněž přijal seznam nedořešených otázek (LoQIs) a vyzval žadatele k objasnění dosud neuzavřených otázek.

Nejdůležitější otázka - LoOI - Q1: Žadatel byl vyzván k předložení dokumentace týkající se dlouhodobé stability zmražené plazmy, aby mohla být plně prokázána správnost laboratorních hodnocení.

Žadatel předložil další validační studii. Zahrnovala požadované údaje týkající se dlouhodobé stability vzorků lidské plazmy a údaje týkající se dlouhodobé stability roztoků základní látky (749 dní při teplotě -25°C) a stability vzorku (122,5 hodin při teplotě 5°C).

Ve všech testech bylo s pouze malými odchylkami dosaženo uspokojivých výsledků. Co se týče dlouhodobé stability, bylo v rámci studie pozorováno snížení nominálního obsahu pantoprazolu o 6-8 %, což bylo považováno za přijatelné.

Byly poskytnuty podrobné výsledky týkající se dlouhodobé stability lidských vzorků.

Výbor CHMP byl toho názoru, že žadatel vyhověl požadavku a poskytl požadované údaje zároveň s dalšími údaji, které se týkají stability pantoprazolu v různých podmínkách. Všechny testy odhalily přijatelné výsledky. Výbor CHMP považoval tuto otázku za vyřešenou.

Další otázky - LoOI - Q1: Žadatel byl vyzván, aby upřesnil původ a název referenčního léčivého přípravku, který byl použit v nové studii bioekvivalence.

Žadatel uvedl, že všechny studie bioekvivalence byly provedeny s použitím referenčního léčivého přípravku Pantecta, který byl uveden na trh ve Španělsku. Výrobce přípravku byla pro studie Pan 2006/006 a Pan 2006/007 společnost Altana a pro studii 2009-2106 společnost Nycomed. Důvodem změny názvu bylo převzetí společnosti. K dispozici byla rovněž příbalová informace referenčního léčivého přípravku. Výbor CHMP považoval žadatelovu odpověď za přijatelnou. Informace o referenčním léčivém přípravku byly upřesněny v uspokojivém rozsahu.

LoOI-Q2: Žadatel byl požádán o uvedení velikosti šarže, která byla použita pro novou studii bioekvivalence zkoumaného přípravku.

Žadatel znovu potvrdil svou odpověď na výše zmíněnou otázku. Navíc poskytl úplné analytické osvědčení (zkoumaného a referenčního léčivého přípravku) spolu se všemi výsledky, které odpovídaly specifikacím. Výbor CHMP považoval tuto otázku za vyřešenou.

LoOI-Q3: Žadatel byl požádán o poskytnutí dalších hodnocení FK zkoumaného a referenčního léčivého přípravku pro novou studii bioekvivalence, která budou vyjádřena jako doba prodlevy a % extrapolace hodnoty AUC.

Žadatel poskytl vyhodnocení dob prodlevy a % extrapolace hodnoty AUC. Navíc byly k dispozici údaje ze studie 2009-2106 týkající se FK parametrů. Žadatel uvedl, že počet pacientů se zvýšenou % extrapolací hodnoty AUC byl velmi nízký a variabilita obou požadovaných parametrů byla velmi vysoká.

Výbor CHMP byl toho názoru, že hodnocení procentuelní extrapolace hodnoty AUC bylo zcela vhodné z hlediska vzorkovacího intervalu/načasování odběrů vzorků. Hodnocení doby prodlevy odhalilo klinicky zanedbatelné rozdíly týkající se opožděné absorpce pantoprazolu z těchto dvou přípravků. Na závěr byly oba výsledky považovány za zcela přijatelné.

ZDŮVODNĚNÍ KLADNÉHO STANOVISKA

Vzhledem k tomu, že

pokud jde o návrh studie, shledal výbor CHMP uspokojivé zdůvodnění týkající se:

- plánu odběru vzorků,
- předem vymezených mimořádných hodnot,
- výsledků registrační studie, testování rozpustnosti a výsledků dlouhodobé stability zmražené plazmy.

Výbor CHMP je toho názoru, že bioekvivalence zkoumaného a referenčního přípravku byla prokázána rovněž v podmínkách podávání přípravku po jídle;

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci za podmínek stanovených v příloze IV. Platný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace o přípravku Pantoprazole Bluefish a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I) jsou konečné verze, které byly vytvořeny v průběhu postupu koordinační skupiny a jsou uvedeny v příloze III.

PRILOHA III

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Platný souhrn údajů o přípravku, obaly a příbalová informace jsou konečnou verzí dosaženou během procedury vedené koordinační skupinou.

PŘÍLOHA IV
PODMÍNKY REGISTRACE

PODMÍNKY S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Žadatel se zavázal aktualizovat souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci na základě závěru z probíhajícího harmonizačního postupu sjednocení souhrnu údajů s referenčním přípravkem Protium a přípravky souvisejících názvů na základě čl. 30 směrnice 2001/83/ES .