

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKER,
INDGIVELSESVej, ANSØGERE I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg og 40 mg	Enterotabletter	Oral anvendelse
Danmark	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish	20 mg og 40 mg	Enterotabletter	Oral anvendelse
Finland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero-tabletter	20 mg og 40 mg	Enterotabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg og 40 mg	Enterotabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg og 40 mg	Enterotabletter	Oral anvendelse
Ungarn	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv- ellenálló tableta	20 mg og 40 mg	Enterotabletter	Oral anvendelse
Irland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistant tablet	20 mg og 40 mg	Enterotabletter	Oral anvendelse
Italien	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazolo Bluefish	20 mg og 40 mg	Enterotabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EØS</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
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
Holland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg og 40 mg	Enterotabletter	Oral anvendelse
Norge	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg og 40 mg	Enterotabletter	Oral anvendelse
Polen	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish	20 mg og 40 mg	Enterotabletter	Oral anvendelse
Portugal	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish	20 mg og 40 mg	Enterotabletter	Oral anvendelse
Spanien	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro- resistentes	20 mg og 40 mg	Enterotabletter	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF PANTOPRAZOL BLUEFISH OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Pantoprazol er en protonpumpehæmmer, der er indiceret til behandling af gastrointestinale sygdomme i tilknytning til syrehypersekretion som mavesår og duodenalsår, refluksøsofagitis (behandling og tilbagefaldsforebyggelse), behandling af nonerosiv gastroøsofageal refluks sygdom (GERD), forebyggelse af mavesår forårsaget af nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), Zollinger-Ellison syndrom, udryddelse af *H. pylori*.

Referencemedlemsstaten for den decentraliserede procedure for Pantoprazol Bluefish var Det Forenede Kongerige, og de berørte medlemsstater var: Den Tjekkiske Republik, Tyskland, Polen og Den Slovakiske Republik. Originalpræparatet anvendt i bioækvivalensundersøgelserne var Pantecta 40 mg udviklet af Altana Pharma AG, Spanien.

Under den decentraliserede procedure gjorde en berørt medlemsstat indsigelse vedrørende bioækvivalensen med originalpræparatet efter fødeindtagelse. Følgende bekymring for en potentielt alvorlig risiko for folkesundheden blev derfor fremsendt til CHMP: Undersøgelsen PAN 2006/006 (bioækvivalens efter fødeindtagelse) evaluerede ikke på tilstrækkelig vis testformuleringens egenskaber i tilknytning til indtagelse af et måltid, og muligheden for en forskel i formuleringerne mellem testlægemidlet og referencelægemidlet er derfor ikke i tilstrækkelig grad blevet udelukket. Undersøgelsens udformning blev anset for at være uhensigtsmæssig med hensyn til følgende:

- prøvetagningstidspunkter (burde have været mindst 24 timer)
- protokolspecifikationer af afvigende værdier og efterfølgende udelukkelse af afvigende værdier.

CHMP sendte en liste med spørgsmål og yderligere lister med uafklarede spørgsmål til ansøgeren vedrørende bioækvivalens med originalpræparatet efter fødeindtagelse.

CHMP anmodede i den vedtagne liste over spørgsmål ansøgeren om at drøfte udformningen og resultaterne af bioækvivalensundersøgelsen efter fødeindtagelse med hensyn til følgende nøgleaspekter:

- Begrundelse for udformningen af undersøgelsen, særlig prøvetagningsintervallet på 15 timer og baggrunden for at forudfastsætte afvigende værdier på grundlag af den velkarakteriserede og forventede forsinkede absorption af pantoprazol med fødevarer hos en lille gruppe forsøgspersoner – dette bør drøftes med henvisning til de aktuelle retningslinjer og de evaluerbare datas evne til at udelukke en forskel i formuleringerne efter fødeindtagelse.
- Resultaterne af analyserne af dataene fra undersøgelsen, og hvorfor ansøgeren mener, at de udelukker en formuleringforskel efter fødeindtagelse.
- Resultaterne af yderligere opløsningstest udformet med henblik på at efterligne miljøet i maven efter fødeindtagelse og den yderligere støtte, som disse data medfører, sammen med en drøftelse af den eventuelle kliniske relevans/anvendelighed.

Ansøgeren kombinerede svarene på de to første dele af spørgsmålet [(i) og (ii)] på grund overlappningen mellem dem. Besvarelsen af tredje del (iii) blev forelagt separat. Sammen med svaret fremsendte ansøgeren også resultaterne af den bekræftende bioækvivalensundersøgelse (2009-2106) med en prøvetagningsperiode på op til 30 timer.

Grundlaget for ansøgningen for Pantoprazol Bluefish er etableringen af bioækvivalens mellem den foreslåede generiske formulering og originalpræparatet (Pantecta 40 mg fra Altana Pharma AG, Spanien). Bluefish Pharmaceuticals AB fremsendte to bioækvivalensundersøgelser, hvori den foreslåede 40 mg formulering blev sammenlignet med referenceproduktet, Pantecta 40 mg enterotabletter. Den ene undersøgelse blev gennemført under faste [PAN-2006/007], mens den anden blev gennemført efter fødeindtagelse [PAN-2006/006].

Ansøgeren mente, at udformningen af begge disse bioækvivalensundersøgelser tog hensyn til kravene i de aktuelle retningslinjer for bioækvivalens (CPMP/EWP/QWP/1401/98), pantoprazols kendte farmakokinetiske karakteristika og anvisningerne i produktresuméet ("*sluges hele med vand før et måltid*"). Resultaterne af undersøgelsen af interaktion med fødeindtagelse og påvisningen af bioækvivalens under faste

(den anbefalede doseringsmetode) og de omfattende in vitro-opløsningsdata (beregnet på at efterligne miljøet i maven efter fødeindtagelse) blev anset for i passende grad at udelukke en forskel i formuleringerne med hensyn til syrerestistent overtræk og risikoen for dosisdumping.

Indledende bioækvivalensundersøgelser

Ansøgeren fremlagde resultaterne af to bioækvivalensundersøgelser med en enkelt oral dosis på 40 mg hos raske, frivillige forsøgspersoner: **PAN-2006/007** (fasteundersøgelse), **PAN-2006/006** (undersøgelse med fødeindtagelse). Disse undersøgelser var åbne, randomiserede behandlingssekvens-bioækvivalensoverkrydsningsundersøgelser gennemført på raske frivillige forsøgspersoner. Der blev taget hensyn til de aktuelle retningslinjer og pantoprazols farmakologiske karakteristika, den forlængede T-max, den øgede variabilitet (særlig Cmax) og den uændrede halveringstid efter fødeindtagelse.

I undersøgelsen af interaktion med fødeindtagelse var der i protokollen fastsat kriterier afgivende værdier baseret på pilotdata, der definerede mulige udelukkelser på grundlag af følgende:

- Antallet af tilfælde fra testformuleringen, som ligger udenfor, må ikke være større end referencen + 20 % (oprundet til nærmeste hele tal).
- Et tilfælde vil blive betragtet som en afvigende værdi, hvis mindst en af følgende betingelser er opfyldt:
 - Der er fuldstændig eller næsten fuldstændig manglende absorption af præparatet (AUC_{last} er under 10 % af gennemsnitsværdierne for den tilsvarende formulering)
 - Hvis T-max er >12 timer.

Ansøgeren påviste, at den på forhånd fastsatte definition af afvigende værdier var forenelig med den aktuelle vejledning om undersøgelse af bioækvivalens (CPMP/EWP/QWP/1401/98 og EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

Det forventedes, at der ville være afvigende værdier i begge undersøgelsesgrupper (test- og originalpræparat) i undersøgelsen med fødeindtagelse.

CHMP bemærkede, at resultaterne var i overensstemmelse med den tilgængelige offentliggjorte information om pantoprazolformuleringers interaktion med fødeindtagelse, der beskriver en potentiel forsinket absorption og en øget variabilitet.

Analysemetoder og farmakokinetiske variabler

Ansøgeren fremsendte analyserapporter for undersøgelserne. Der blev anvendt standardkriterier for bioækvivalens, dvs. 90 % konfidensinterval (CI) for forholdet mellem AUC og Cmax skal ligge inden for det accepterede interval på 80,00-125,00.

Ansøgeren henviste til adskillige litteraturreferencer for at dokumentere pantoprazols farmakokinetiske variabilitet.

Ifølge *A.J. Coupe et al. (1991)* kan fødeindtagelse forsinke ventrikeltømmningen med op til 10-11 timer og kan dermed påvirke timingen af absorptionen af lægemidler, der indgives oralt. Pantoprazol er også kendt for at vise forsinket absorption og øget farmakokinetisk variabilitet hos nogle personer, når det indtages med fødevarer, selv om omfanget af absorptionen [AUC] generelt anses for ikke at blive påvirket (*Radhofer-Welte, 1999, Fitton og Wiseman og 1996 Andersson*). Desuden offentliggjorde FDA en stigning i T-max fra 1-4 timer under faste til mellem 5 og 12 timer (tilskrevet forsinket absorption med fødeindtagelse) i sit resumé af godkendelsen af originalpræparatet, Protonix 20 mg og Protonix 40 mg. [*US FDA Summary of Approval Protonix 20 mg og Protonix 40 mg*].

Det blev påvist, at virkningen af sådanne forsinkelser i absorptionen af pantoprazol på lægemidlets effektivitet hos de enkelte patienter er relevant for AUC, men ikke for Cmax, da AUC hænger sammen med graden af syresuppression [*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*].

Denne kinetiske ændring optræder hyppigt med pantoprazol og er grundlaget for, at der i produktresuméet for pantoprazolprodukter i EU står: "*Sluges hele med vand før et måltid*".

Prøvetagningsskema

I de europæiske retningslinjer fastsættes kriterierne for udformning af biotilgængeligheds- og bioækvivalensundersøgelser (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Det planlagte prøvetagningsskema bør som sådan

give et passende estimat over C_{max} og bør dække tidskurven for plasmakoncentrationen længe nok til at give et pålideligt estimat af omfanget af absorptionen.

Dette opnås generelt, hvis AUC fra målingerne er mindst 80 % af AUC ekstrapoleret til uendelighed. Hvis et pålideligt estimat af den terminale halveringstid er nødvendigt, bør dette opnås ved indsamling af mindst 3-4 prøver i den terminale logaritmisk lineære fase.

Baseret på en terminal eliminationshalveringstid på cirka 1 time blev tre gange halveringstiden anset for at være tilstrækkelig til at dække elimineringen af 83 % af lægemidlet, og fem gange halveringstiden blev anset for at være tilstrækkelig til en næsten fuldstændig eliminering. En periode på 15 timer blev derfor anset for at være passende til kvantificering af mindst 80 % af den samlede AUC som anbefalet i retningslinjerne.

Ansøgeren fastlagde prøvetagningsskemaet i den gennemførte undersøgelse under hensyntagen til den generelle information fra de tilgængelige offentliggjorte referencer, som generelt støttede en ventrikeltømmningstid på mindre end 1 time til omkring 5 timer, hvor indtagelse af varierende fødemængder var involveret.

På baggrund af de vigtigste analyseresultater evaluerede ansøgeren sandsynligheden for bioækvivalens, og den blev anset for at være under 1 % for C_{max} og 0,02 % for AUC_{last}.

CHMP konkluderede på grundlag af undersøgelsesresultaterne, at en forskel i den farmakokinetiske mekanisme for testpræparatet og originalpræparatet var højst usandsynlig på grund af den klare påvisning af bioækvivalens i hovedanalysen og i den sekundære analyse (hele analysen med målbare værdier).

Bekræftende farmakokinetisk undersøgelse (undersøgelseskode: 2009-2106)

Ansøgeren fremlagde resultaterne af en supplerende bekræftende undersøgelse med fødeindtagelse med et endeligt prøvetagningspunkt på 30 timer. Formålet med denne undersøgelse var at teste virkningerne af fødeindtagelse på de to pantoprazolformuleringers kinetik og deres stabilitet/nedbrydning, fraværet af dosisdumping samt at udelukke en forskel i formuleringerne.

Undersøgelsen blev gennemført med fødeindtagelse, og en fedt- og kalorierig morgenmad blev serveret 30 minutter forud for indgivelsen af lægemidlet. Prøverne blev øjeblikkeligt nedfrosset til -25 °C og sendt til analysefaciliteten. Udvaskningsfasen var på 7 dage.

CHMP fandt, at indtagelsen af lægemidlet efter morgenmaden (30 minutter) var tilstrækkelig kort. Prøvetagningstidspunkterne blev udvidet ved slutningen af observationsperioden, hvilket syntes at råde bod på den tidligere undersøgelses svagheder. Observationsperioden på 30 timer var længere end minimumskravet for undersøgelser med pantoprazol, der anses for at være på 24 timer. Udvaskningsfasen var tilstrækkelig lang, præparatets korte halveringstid taget i betragtning.

CHMP konkluderede, at den generelle udformning af undersøgelsen var acceptabel.

Da der blev brugt forskellige batcher i de foregående bioækvivalensundersøgelser og i den bekræftende undersøgelse, fremlagde ansøgeren komparative opløsningsundersøgelser ved en pH på 6 og 6,8 for disse forskellige batcher. For disse to pH-værdier blev der påvist ensartede opløsninger.

Undersøgt population

Ansøgeren redegjorde for den population, der var udvalgt til den bekræftende undersøgelse. De normale kriterier for medtagelse og udelukkelse af forsøgspersonerne fra undersøgelsen blev anvendt for at udelukke forsøgspersoner med relevante sygdomme.

CHMP anerkendte, at kriterierne for medtagelse og udelukkelse samt de udvalgte forsøgspersoner, antal protokolafvigelser og typen af disse blev anset for at være acceptable.

Analysemetoder – undersøgelser med faste og med fødeindtagelse

Dokumentationen af analysemetoderne omfattede en analyserapport og en revalideringsrapport.

CHMP fandt, at den samlede analytiske dokumentation var tilfredsstillende, men vendte tilbage til spørgsmålet om langsigtet stabilitet som en væsentlig indsigelse og anmodede ansøgeren om at fremlægge data for langsigtet stabilitet i svaret på den vedtagne liste med uafklarede spørgsmål.

Farmakokinetiske variabler

Den primære analyse blev gennemført af AUClast og Cmax ved hjælp af log-transformerede forhold og 90 %-konfidensintervaller. Der blev anvendt standardkriterier for bioækvivalens, dvs. 90 % CI for forholdet mellem AUC og Cmax skal ligge inden for det accepterede interval på 0,80-1,25.

Gennemsnitsforholdet mellem "testlægemidlet og referencelægemidlet" blev beregnet til 85,6 med 90 %-konfidensintervaller på 77,6-95,6 %. Ansøgeren påpegede, at bredere intervaller (75-133 %) for Cmax kan være acceptable i bestemte situationer, som for pantoprazol, "*hvis det er begrundet, og der tages hensyn til sikkerheds- eller virkningsproblemer for patienter, der skifter mellem formuleringer*". Det bredere acceptinterval (75-133 %) for bioækvivalens anses for at være begrundet, da pantoprazol anses for at være meget variabelt i forbindelse med fødeindtagelse.

Ansøgeren begrundede pantoprazols **yderst variable farmakokinetik** efter fødeindtagelse med henvisning til Biopharmaceutics Classification System (BCS). Ifølge dette klassificeres pantoprazol som en foreløbig BCS klasse III, dvs. et lægemiddel med høj opløselighed-lav permeabilitet. *Fleisher et al, 1996 og de Campos et al. 2007* forklarede, at BCS klasse III lægemidler frembyder en høj variabel farmakokinetik, når de indtages sammen med føde på grund af absorptionen via simple fysiske barrierer. Hos enkelte patienter blev det påvist, at AUC, men ikke Cmax, hang sammen med graden af syresuppression, der er kendt for at hænge sammen med helbredelse af syrerelaterede sygdomme, og at der ikke var nogen tidsmæssig sammenhæng mellem den maksimale plasmakoncentration og den maksimale syresuppression forårsaget af protonpumpehæmmere [*Hatlebakk, 1996*].

CHMP bemærkede, at udvidelsen af konfidensintervallet for Cmax ikke var prospektivt defineret i undersøgelsesprotokollen. De fastsatte parametre, de metoder, der er anvendt til analyse, og succeskriterierne ser ud til at svare til standarderne og anses for at være acceptable, men CHMP anmodede ansøgeren om at forklare den fejlslagne påvisning af bioækvivalens med hensyn til parameteren Cmax i undersøgelsesrapporten.

Ansøgeren svarede, at et mindre strengt krav kunne gælde for pantoprazol, og fremlagde en rapport om den forventede kliniske relevans af den forsinkede absorption af pantoprazol, der blev observeret i undersøgelse 2009-2106. I ekspertrapportens første del redegøres for de grundlæggende fakta omkring pantoprazols farmakokinetik og farmakodynamik: pantoprazols tidligere kendte egenskaber med en biotilgængelighed på 77 %, blot en beskedent forsinket absorption, øget variabilitet, men en uændret absorptionshastighed og et uændret absorptionsomfang, når det indgives sammen med fødevarer. Dernæst henviste eksperterne til to nyere undersøgelser (De Campos DR et al: *Drug Res* 2007, A. Filipe et al. *Drug Res* 2008 og Mendes *Drug Res* 2008), der viste, at indgivelse af pantoprazol sammen med fødeindtagelse kan fremkalde fald i Cmax og AUC og en markant forsinket absorption.

Eksperten henviste til resultaterne af undersøgelsen 2009-2106 og konkluderede, at der ikke var nogen dosisdumpingvirkning, at der observeredes en forsinket indtræden af den sekretionshæmmende virkning svarende til den første dosis, og at efterfølgende doser havde en mindre virkning på syresuppressionen. CHMP bemærkede, at forskellen i Cmax mellem testpræparatet og originalpræparatet ikke var klinisk signifikant. CHMP konkluderede, at formuleringerne var ækvivalente og behandlingsmæssigt ækvivalente, og at der ikke var nogen risiko for den kliniske forvaltning af patienterne.

Sikkerhedsresultater

Under undersøgelsesperioden blev der indberettet 80 bivirkninger. De var alle milde, og nogle af bivirkningerne blev senere relateret til undersøgelsesmedicinen. Der blev påvist anomaliteter i laboratoriet ved laboratorieevalueringer efter undersøgelsen hos i alt 11 forsøgspersoner. Alle undtagen en blev klassificeret som værende klinisk insignifikante eller blev løst efter den opfølgning, som ansøgeren gennemførte. Der var ingen dødsfald og ingen alvorlige eller andre signifikante bivirkninger i løbet af undersøgelsen.

CHMP konkluderede, at de fremlagte data ikke gav anledning til nogen betænkeligheder vedrørende sikkerheden.

Fravær af en forskel i formuleringerne

Indledning til undersøgelsen - PAN-2006-006, interaktion med fødeindtagelse

Ansøgeren fremlagde den primære analyse af plasmaprøver, hvor afvigende værdier i undersøgelse PAN-2006/006 var udelukket, og analysen af hele forsøgspopulationen omfattende alle tilfælde. Desuden blev data for in vitro-gastroresistens og in vitro-opløsning fremlagt og drøftet i denne bioækvivalenskonklusion.

Primær analyse

Den statistiske analyse gennemført i henhold til de på forhånd fastsatte kriterier i protokollen blev fremlagt som den primære analyse. I forbindelse med den primære analyse blev data for de frivillige forsøgspersoner uden for hovedgruppen, udelukket fra det datasæt, der var medtaget i analysen. Der er ikke anvendt nogen ekstrapolering eller imputering i den statistiske analyse.

Sekundær analyse

Den statistiske analyse gennemført af alle de evaluerbare data for alle frivillige forsøgspersoner blev fremlagt som den sekundære analyse. Alle de tilgængelige data var medtaget uden imputering eller ekstrapolering.

CHMP anerkendte analysen af hele prøven omfattende alle forsøgspersonerne og konkluderede, at begge de undersøgte formuleringer kunne anses for at være bioækvivalente.

Bekræftende undersøgelse af interaktion med fødeindtagelse – 2009-2106

I denne undersøgelse levede AUC op til det krævede acceptinterval for bioækvivalens (80-125). For C_{max} er konfidensintervallet 77,6-95,6 %, hvilket er lidt under acceptintervallet (80-125), men variabiliteten for en enkelt forsøgsperson (2 perioder, 2 sekvenser) er højere end 30 % (36 %) svarende til de data, der findes i litteraturen for pantoprazol.

CHMP konkluderede på baggrund af de indberettede data, at der ikke var nogen klinisk signifikante forskelle i formuleringerne.

CHMP vedtog endvidere en liste over uafklarede spørgsmål, hvori ansøgeren blev anmodet om at redegøre for uafklarede spørgsmål.

Alvorlig betænkelighed - listen med uafklarede spørgsmål – Sp. 1: Ansøgeren blev anmodet om at fremsende dokumentation for den langsigtede stabilitet af frossent plasma for fuldt ud at dokumentere laboratorievurderingernes nøjagtighed.

Ansøgeren fremsendte en supplerende valideringsundersøgelse. Den indeholdt data om den langsigtede stabilitet af plasmaprøver fra mennesker sammen med data om den langsigtede stabilitet af stamopløsninger (749 dage ved -25 °C) og autosamplerstabilitet (122,5 timer ved 5 °C).

Alle test opnåede tilfredsstillende resultater med kun små afvigelser. Med hensyn til langsigtet stabilitet sås en reduktion i pantoprazolindholdet på 6-8 % af det nominelle indhold, hvilket blev anset for at være acceptabelt.

Der blev fremsendt detaljerede resultater for de langsigtede stabilitetsdata for prøver fra mennesker.

CHMP konkluderede, at ansøgeren havde besvaret spørgsmålet og fremsendt data sammen med supplerende data vedrørende stabiliteten af pantoprazol under forskellige forhold. Alle test viste acceptable resultater. CHMP anså dette spørgsmål for at være løst.

Andre betænkeligheder - listen med uafklarede spørgsmål – Sp. 1: Ansøgeren blev anmodet om at redegøre for oprindelse og navn på det referencelægemidlet, der blev anvendt i den nye bioækvivalensundersøgelse.

Ansøgeren oplyste, at referencelægemidlet i alle de gennemførte bioækvivalensundersøgelser var Pantecta, der er markedsført i Spanien. Producenten var Altana for undersøgelserne Pan 2006/006 og Pan 2006/007 og Nycomed for undersøgelsen 2009-2106. Navneændringen skyldtes en virksomhedsovertagelse. Patientoplysningsmaterialet for referencepræparatet blev også fremsendt.

CHMP fandt ansøgerens svar acceptabelt. Information om originalpræparatet er blevet fremlagt i tilfredsstillende omfang.

Listen med uafklarede spørgsmål – Sp. 2: Ansøgeren blev anmodet om at redegøre for størrelsen af den batch, der blev anvendt til den nye bioækvivalensundersøgelse for testlægemidlet.

Ansøgeren fremsendte sit svar om ovenstående. Desuden blev et fuldstændigt analytisk certifikat (af test- og referencepræparatet) fremsendt, og alle resultaterne var i overensstemmelse med specifikationerne. CHMP anså dette spørgsmål for at være løst.

Listen med uafklarede spørgsmål – Sp. 3: Ansøgeren blev anmodet om at fremsende supplerende evalueringer af farmakokinetikken for test- og referencelægemidlet i den nye bioækvivalensundersøgelse som tidsforsinkelser og % ekstrapoleret AUC.

Ansøgeren fremsendte evalueringen af tidsforsinkelser og % ekstrapoleret AUC. Derudover blev der fremsendt data om farmakokinetiske parametre fra undersøgelsen 2009-2106. Ansøgeren påviste, at antallet af patienter med en øget % af ekstrapoleret AUC var meget lavt, og variabiliteten i begge de pågældende parametre var meget høj.

CHMP konkluderede, at evalueringen af procentdelen af ekstrapoleret AUC viste helt passende prøvetagningsperioder/prøvetagningstider. Evalueringen af forsinkelsestiden viste klinisk insignifikante forskelle med hensyn til den forsinkede absorption af pantoprazol fra de to præparater. Som konklusion anses begge resultaterne for at være fuldt acceptable.

BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE

Ud fra følgende betragtninger:

CHMP fandt tilfredsstillende begrundelser for udformningen af undersøgelsen med hensyn til:

- prøvetagningskemaet
- den på forhånd fastsatte definition af afvigende værdier
- resultaterne af den bekræftende undersøgelse, opløsningstest og resultatet af den langsigtede stabilitet af frossent plasma.

CHMP mener, at bioækvivalensen mellem testlægemidlet og originallægemidlet er blevet påvist, også efter fødeindtagelse -

anbefaler udvalget, at der udstedes markedsføringstilladelse for Pantoprazol Bluefish og tilknyttede navne (jf. bilag I), forudsat at betingelserne i bilag IV overholdes. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige udgaver, der er fremkommet under koordinationsgruppens procedure, og fremgår af bilag III.

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Det gældende produktresumé og den gældende etikettering og indlægsseddel er de endelige udgaver, der blev opnået under Koordineringsgruppe-proceduren.

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BETINGELSER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ansøgeren forpligtede sig til at ajourføre produktresuméet og indlægssedlen i overensstemmelse med resultatet af den igangværende harmoniseringsprocedure for produktresuméer i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF med referencelægemidlet Protium og tilknyttede navne.