

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ ΑΙΤΟΥΝΤΑ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών	(Επινοηθείσα) Ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική Μορφή	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Σουηδία	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Γαστροανθεκτικό δισκίο	Από στόματος χρήση
Δανία	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Σουηδία	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Γαστροανθεκτικό δισκίο	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Σουηδία	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero-tabletter	20 mg 40 mg	Γαστροανθεκτικό δισκίο	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Σουηδία	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg 40 mg	Γαστροανθεκτικό δισκίο	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Σουηδία	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Γαστροανθεκτικό δισκίο	Από στόματος χρήση
Ουγγαρία	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Σουηδία	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv-ellenálló tableta	20 mg 40 mg	Γαστροανθεκτικό δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Σουηδία	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistant tablet	20 mg 40 mg	Γαστροανθεκτικό δισκίο	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm	Pantoprazolo Bluefish	20 mg 40 mg	Γαστροανθεκτικό δισκίο	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Αιτών	(Επινοηθείσα) Ονομασία	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική Μορφή	Οδός χορήγησης
	Σουηδία				
Ολλανδία	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Σουηδία	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg 40 mg	Γαστροανθεκτικό δισκίο	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Σουηδία	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg 40 mg	Γαστροανθεκτικό δισκίο	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Σουηδία	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Γαστροανθεκτικό δισκίο	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Σουηδία	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Γαστροανθεκτικό δισκίο	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Σουηδία	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro-resistentes	20 mg 40 mg	Γαστροανθεκτικό δισκίο	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Σουηδία	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Γαστροανθεκτικό δισκίο	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ PANTOPRAZOLE BLUEFISH ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Η παντοπραζόλη είναι αναστολέας της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) και ενδείκνυται για τη θεραπεία γαστρεντερικών παθήσεων που σχετίζονται με την υπερέκκριση οξέων, όπως το γαστρικό έλκος και το έλκος δωδεκαδακτύλου, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (θεραπεία και πρόληψη υποτροπής), τη θεραπεία της μη διαβρωτικής γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠΝ), την πρόληψη ελκών που σχετίζονται με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), το σύνδρομο Zollinger-Ellison, την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.

Στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας για το Pantoprazole Bluefish το κράτος μέλος αναφοράς ήταν το Ηνωμένο Βασίλειο (ΗΒ) και τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη ήταν η Τσεχική Δημοκρατία, η Γερμανία, η Πολωνία και η Σλοβακική Δημοκρατία. Το αρχικό φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας ήταν το Pantecta 40 mg το οποίο παρασκευάζεται από την Altana Pharma AG στην Ισπανία. Κατά τη διάρκεια της αποκεντρωμένης διαδικασίας, ένα ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ήγειρε σοβαρές ενστάσεις σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία με το αρχικό προϊόν μετά από γεύμα. Συνεπώς, παραπέμφθηκε στην CHMP η ακόλουθη ανησυχία για δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία: η μελέτη PAN 2006/006 (βιοϊσοδυναμία μετά από γεύμα) δεν αξιολόγησε επαρκώς τις ιδιότητες του σκευάσματος δοκιμής σε ό,τι αφορά τη λήψη γεύματος και, κατ' επέκταση, το ενδεχόμενο ύπαρξης διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων δοκιμής και αναφοράς δεν έχει αποκλειστεί ικανοποιητικά. Ο σχεδιασμός της συγκεκριμένης μελέτης κρίθηκε ακατάλληλος σε ό,τι αφορά τα ακόλουθα:

- τους χρόνους δειγματοληψίας (έπρεπε να είναι τουλάχιστον 24 ώρες)
 - τις προδιαγραφές του πρωτοκόλλου σχετικά με τις έκτροπες τιμές και τον επακόλουθο αποκλεισμό τους.
- Η CHMP απηύθυνε στον αιτούντα κατάλογο ερωτημάτων καθώς και έναν κατάλογο σημαντικών ζητημάτων σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία με το αρχικό προϊόν μετά από γεύμα.

Στον κατάλογο ερωτημάτων που καταρτίστηκε, η CHMP, ζήτησε από τον αιτούντα να σχολιάσει τον σχεδιασμό και τα αποτελέσματα της μελέτης βιοϊσοδυναμίας μετά από γεύμα, σε ό,τι αφορά τα ακόλουθα βασικά ζητήματα:

- η τεκμηρίωση για τον σχεδιασμό της μελέτης, ειδικότερα για το πρόγραμμα δειγματοληψίας 15 ωρών και η συλλογιστική για τον εκ των προτέρων προσδιορισμό των έκτροπων τιμών βάσει της επαρκώς χαρακτηρισμένης και αναμενόμενης καθυστερημένης απορρόφησης της παντοπραζόλης με την τροφή σε μικρό ποσοστό υποκειμένων, πρέπει να συζητηθεί σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές σε ό,τι αφορά τη δυνατότητα αποκλεισμού των διαφορών των σκευασμάτων μετά από γεύμα βάσει των αξιολογήσιμων δεδομένων
- τα αποτελέσματα των αναλύσεων των δεδομένων της μελέτης και τον λόγο για τον οποίο ο αιτών κρίνει ότι αποκλείεται η διαφορά των σκευασμάτων μετά από γεύμα
- τα αποτελέσματα πρόσθετων δοκιμών διάλυσης, σχεδιασμένων για την προσομοίωση του γαστρικού περιβάλλοντος μετά από γεύμα και την περαιτέρω τεκμηρίωση που παρέχεται από τα εν λόγω δεδομένα σε συνδυασμό με τον σχολιασμό της ενδεχόμενης κλινικής συνάφειας/δυνατότητας εφαρμογής.

Λόγω της αλληλοεπικάλυψης των δύο πρώτων σκελών της ερώτησης [(i) και (ii)], ο αιτών έδωσε μία συνδυαστική απάντηση. Η απάντησή του στο τρίτο σκέλος (iii) δόθηκε χωριστά. Στο πλαίσιο των απαντήσεών του ο αιτών υπέβαλε επίσης τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσης ισοδυναμίας (2009-2106) με περίοδο δειγματοληψίας διάρκειας έως και 30 ωρών.

Η βάση της αίτησης για το Pantoprazole Bluefish είναι η τεκμηρίωση της ισοδυναμίας μεταξύ του προτεινόμενου γενόσημου σκευάσματος και του αρχικού προϊόντος (Pantecta 40 mg που παρασκευάζεται από την Altana Pharma AG στην Ισπανία). Η εταιρεία υπέβαλε δύο μελέτες βιοϊσοδυναμίας για το Bluefish Pharmaceuticals AB στις οποίες συγκρίθηκε το προτεινόμενο σκεύασμα 40 mg με το προϊόν αναφοράς, Pantecta 40 mg γαστροανθεκτικά δισκία. Η μία μελέτη διενεργήθηκε υπό καθεστώς νηστείας [PAN-2006/007], ενώ η άλλη μετά από γεύμα [PAN-2006/006].

Ο αιτών έκρινε ότι ο σχεδιασμός αμφότερων των εν λόγω μελετών βιοϊσοδυναμίας πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις απαιτήσεις των ισχυουσών κατευθυντήριων γραμμών βιοϊσοδυναμίας (CPMP/EWP/QWP/1401/98), τα γνωστά χαρακτηριστικά της παντοπραζόλης και σύμφωνα με τις οδηγίες χορήγησης όπως περιγράφονται λεπτομερώς στην ΠΧΠ («να καταπίνονται ολόκληρα με νερό πριν από το γεύμα»). Τα ευρήματα από τη μελέτη αλληλεπίδρασης με τις τροφές σε συνδυασμό με την τεκμηρίωση της ισοδυναμίας υπό καθεστώς νηστείας (συνιστώμενη μέθοδος χορήγησης), καθώς και με τα διεξοδικά δεδομένα διάλυσης in vitro (για την προσομοίωση του γαστρικού περιβάλλοντος μετά από γεύμα), θεωρήθηκε ότι αποκλείουν ικανοποιητικά την ύπαρξη διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων ως προς την ακεραιότητα της εντεροδιαλυτής επικάλυψης του δισκίου και τον κίνδυνο απότομης απελευθέρωσης του εγκλεισμένου φαρμάκου.

Αρχικές μελέτες βιοϊσοδυναμίας

Ο αιτών παρουσίασε τα αποτελέσματα δύο μελετών βιοϊσοδυναμίας στο πλαίσιο των οποίων χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές μία δόση 40 mg από το στόμα: της **PAN-2006/007** (μελέτη υπό καθεστώς νηστείας) και της **PAN-2006/006** (μελέτη μετά από γεύμα). Οι εν λόγω μελέτες ήταν διασταυρούμενες, ανοιχτές μελέτες βιοϊσοδυναμίας τυχαιοποιημένης θεραπευτικής ακολουθίας που διενεργήθηκαν σε υγιείς εθελοντές. Σε αυτές ελήφθησαν υπόψη οι ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές και τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά της παντοπραζόλης, ο παρατεταμένος χρόνος T-max, η αυξημένη μεταβλητότητα (ιδίως στη Cmax) και η αμετάβλητη ημιζωή μετά από γεύμα.

Στη μελέτη αλληλεπίδρασης με τις τροφές, τα κριτήρια για τις έκτροπες τιμές καθορίζονται στο πρωτόκολλο βάσει πιλοτικών δεδομένων που ορίζουν ενδεχόμενες εξαιρέσεις σύμφωνα με τα ακόλουθα:

- το ποσοστό για τις έκτροπες τιμές του σκευάσματος δοκιμής δεν πρέπει να ξεπερνά το αντίστοιχο ποσοστό του προϊόντος αναφοράς + 20 % (στογγυλοποιημένο στην πλησιέστερη ακέραια τιμή)
- μια τιμή ορίζεται ως έκτροπη εάν συντρέχει τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες προϋποθέσεις:
 - υπάρχει πλήρης ή σχεδόν πλήρης απουσία απορρόφησης του φαρμάκου (η AUClast είναι μικρότερη από το 10 % των μέσων τιμών του αντίστοιχου σκευάσματος)
 - ο T-max είναι >12 ώρες

Ο αιτών κατέδειξε ότι ο «εκ των προτέρων προσδιορισμός» των έκτροπων τιμών ήταν σύμφωνος με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη διερεύνηση της βιοϊσοδυναμίας (CPMP/EWP/QWP/1401/98 και EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

Στη μελέτη μετά από γεύμα, οι έκτροπες τιμές ήταν αναμενόμενες σε αμφοτέρες τις ομάδες μελέτης (ομάδες που έλαβαν το προϊόν δοκιμής και το αρχικό προϊόν).

Η CHMP επεσήμανε ότι τα αποτελέσματα συμφωνούσαν με τις διαθέσιμες δημοσιευμένες πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση των σκευασμάτων παντοπραζόλης με τις τροφές, οι οποίες περιγράφουν μια ενδεχόμενη καθυστερημένη απορρόφηση και αύξηση της μεταβλητότητας.

Αναλυτικές μέθοδοι και φαρμακοκινητικές μεταβλητές

Ο αιτών υπέβαλε αναλυτικές εκθέσεις για τις μελέτες. Χρησιμοποιήθηκαν τα συνήθη κριτήρια βιοϊσοδυναμίας, όπως π.χ. το ΔΕ της τάξης του 90 % για τις αναλογίες AUC και Cmax πρέπει να εμπίπτει εντός του αποδεκτού εύρους 80,00-125,00.

Ο αιτών παρουσίασε αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές για να τεκμηριώσει τη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα της παντοπραζόλης.

Σύμφωνα με τους *Coupe A.J. et al. (1991)*, η τροφή ενδέχεται να καθυστερεί τη γαστρική κένωση έως και 10-11 ώρες και να επηρεάζει συνεπώς τον χρόνο απορρόφησης των φαρμάκων που χορηγούνται από το στόμα. Είναι επίσης γνωστό ότι σε ορισμένα άτομα η παντοπραζόλη παρουσιάζει καθυστερημένη απορρόφηση και αυξημένη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα όταν λαμβάνεται με τροφή, αν και θεωρείται γενικά ότι ο βαθμός απορρόφησης [AUC] δεν επηρεάζεται (*Radhofer-Welte, 1999, και Fitton and Wiseman και 1996 Andersson*). Επιπλέον, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) δημοσίευσε στην περίληψη έγκρισης του αρχικού προϊόντος για το Protonix 20 mg και το Protonix 40 mg. [US FDA

Summary of Approval Protonix 20 mg and Protonix 40 mg] μια αύξηση στον χρόνο T-max από τη 1-4 ώρες υπό καθεστώς νηστείας στις 5-12 ώρες (που οφείλεται σε καθυστερημένη απορρόφηση λόγω γεύματος). Καταδείχθηκε ότι η επίδραση αυτών των καθυστερήσεων στην απορρόφηση της παντοπραζόλης σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σχετίζεται σε μεμονωμένους ασθενείς με την AUC, όχι όμως με την Cmax καθώς η AUC συσχετίζεται με τον βαθμό καταστολής της παραγωγής οξέων [Hatlebakk, 1996, Thompson, 1997].

Η εν λόγω μεταβολή στα κινητικά χαρακτηριστικά παρατηρείται συχνά με την παντοπραζόλη και για τον λόγο αυτό στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν παντοπραζόλη στην ΕΕ προστέθηκε η ακόλουθη διατύπωση: «*Να καταπίνονται ολόκληρα πριν από το γεύμα*».

Πρόγραμμα δειγματοληψίας

Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές ορίζουν τα κριτήρια για τον σχεδιασμό μελετών βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Σύμφωνα με αυτά, το πρόγραμμα δειγματοληψίας πρέπει να παρέχει επαρκή εκτίμηση της Cmax και πρέπει να καλύπτει επαρκώς την καμπύλη του χρόνου συγκέντρωσης στο πλάσμα προκειμένου να παρέχεται αξιόπιστη εκτίμηση του βαθμού απορρόφησης. Σε γενικές γραμμές, αυτό επιτυγχάνεται εάν η AUC που προκύπτει από τις μετρήσεις αντιστοιχεί σε τουλάχιστον 80 % της AUC που έχει παρεκταθεί στο άπειρο. Για μια αξιόπιστη εκτίμηση της τελικής διάρκειας ημιζωής, είναι απαραίτητη η συλλογή τουλάχιστον τριών έως τεσσάρων δειγμάτων κατά τη διάρκεια της τελικής λογαριθμικής γραμμικής φάσης.

Για τελική ημιζωή αποβολής μίας περίπου ώρας, ο τριπλασιασμός της ημιζωής κρίθηκε επαρκής για την κάλυψη της αποβολής του 83 % του φαρμάκου και ο πενταπλασιασμός της διάρκειας ημιζωής κρίθηκε επαρκής για τη σχεδόν πλήρη αποβολή. Συνεπώς, το διάστημα των 15 ωρών κρίθηκε κατάλληλο για την ποσοτικοποίηση τουλάχιστον του 80 % της συνολικής AUC, σύμφωνα με τις συστάσεις των κατευθυντήριων γραμμών.

Ο αιτών προσδιόρισε το πρόγραμμα δειγματοληψίας στη μελέτη που διεξήγαγε, λαμβάνοντας υπόψη τις γενικές πληροφορίες από τις διαθέσιμες δημοσιευμένες βιβλιογραφικές πηγές, οι οποίες σε γενικές γραμμές υποστηρίζουν εύρος χρόνου γαστρικής κένωσης το οποίο κυμαίνεται από λιγότερο από 1 ώρα έως περίπου 5 ώρες, ανάλογα με την πρόσληψη τροφής.

Δεδομένων των αποτελεσμάτων της κύριας ανάλυσης, αξιολογήθηκε από τον αιτούντα η πιθανότητα απουσίας βιοϊσοδυναμίας και διαπιστώθηκε ότι είναι μικρότερη από 1 % για τη Cmax και 0,02 % για την AUClast.

Η CHMP απεφάνθη, βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης, ότι η ύπαρξη διαφοράς στον φαρμακοκινητικό μηχανισμό μεταξύ του προϊόντος δοκιμής και του αρχικού προϊόντος είναι εξαιρετικά απίθανη δεδομένης της σαφούς τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας στην κύρια ανάλυση και στις δευτερεύουσες αναλύσεις (πλήρης ανάλυση με μετρήσιμες τιμές).

Φαρμακοκινητική μελέτη επιβεβαίωσης (κωδικός μελέτης: 2009-2106)

Ο αιτών παρουσίασε τα αποτελέσματα μιας περαιτέρω μελέτης επιβεβαίωσης μετά από γεύμα, με τελικό σημείο δειγματοληψίας τις 30 ώρες. Σκοπός της μελέτης ήταν να εξεταστεί η επίδραση της τροφής στην κινητική των δύο σκευασμάτων παντοπραζόλης και στη σταθερότητα/διάσπασή τους, η απουσία απότομης απελευθέρωσης του εγκλεισμένου φαρμάκου και ο αποκλεισμός της ύπαρξης διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων.

Η μελέτη διενεργήθηκε μετά από γεύμα και συγκεκριμένα μετά από ένα πλούσιο σε λιπαρά και θερμίδες πρωινό το οποίο καταναλώθηκε 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου. Τα δείγματα αποθηκεύθηκαν άμεσα σε θερμοκρασία -25°C και μεταφέρθηκαν στον χώρο ανάλυσης. Η περίοδος κάθαρσης του φαρμάκου διήρκησε 7 ημέρες.

Η CHMP εκτιμά ότι το χρονικό διάστημα λήψης του φαρμάκου μετά από το πρωινό (30 λεπτά) ήταν ικανοποιητικά σύντομο. Λαμβανομένων υπόψη των ελλείψεων της προηγούμενης μελέτης, οι χρόνοι δειγματοληψίας παρατάθηκαν έως το τέλος της περιόδου παρατήρησης. Η περίοδος παρατήρησης διάρκειας

30 ωρών υπερβαίνει την ελάχιστη απαίτηση για τις μελέτες με παντοπραζόλη, η οποία θεωρείται ότι είναι οι 24 ώρες. Η περίοδος κάθαρσης του φαρμάκου ήταν ικανοποιητικής διάρκειας λαμβανομένης υπόψη της σύντομης ημιζωής του συστατικού.

Η CHMP απεφάνθη ότι ο συνολικός σχεδιασμός της μελέτης ήταν αποδεκτός.

Λόγω της χρήσης διαφορετικών παρτίδων στις προηγούμενες μελέτες βιοϊσοδυναμίας και στη μελέτη επιβεβαίωσης, ο αιτών παρουσίασε για τις συγκεκριμένες διαφορετικές παρτίδες συγκριτικές μελέτες διάλυσης σε pH 6 και 6,8. Για αμφότερες τις συγκεκριμένες τιμές pH διαπιστώθηκαν παρόμοιες τιμές διάλυσης.

Υπό μελέτη πληθυσμός

Ο αιτών παρουσίασε τον πληθυσμό που μετείχε στη μελέτη επιβεβαίωσης. Προκειμένου να αποκλειστούν υποκείμενα με παρεμφερείς νόσους χρησιμοποιήθηκαν τα συνήθη κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού που εφαρμόζονται στις μελέτες σε υγιείς εθελοντές.

Η CHMP έκρινε αποδεκτά τα κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού, καθώς και τα υποκείμενα που μετείχαν, τον αριθμό και τον τύπο των αποκλίσεων από το πρωτόκολλο.

Αναλυτικές μέθοδοι – μελέτες υπό καθεστώς νηστείας και μελέτες μετά από γεύμα

Η τεκμηρίωση των αναλυτικών μεθόδων περιελάμβανε μια αναλυτική έκθεση και μια έκθεση επαλήθευσης. Η CHMP έκρινε ότι η συνολική αναλυτική τεκμηρίωση ήταν ικανοποιητική, ωστόσο επανέλαβε τη σημαντική ένσταση που σχετίζεται με το ζήτημα της μακροχρόνιας σταθερότητας και ζήτησε από τον αιτούντα να υποβάλει δεδομένα μακροχρόνιας σταθερότητας στην απάντησή του στον κατάλογο σημαντικών ζητημάτων.

Φαρμακοκινητικές μεταβλητές

Η αρχική ανάλυση διενεργήθηκε για τις AUClast και Cmax, με τη χρήση λογαριθμικά μετασχηματισμένων αναλογιών και διαστήματος εμπιστοσύνης (ΔΕ) 90 %. Χρησιμοποιήθηκαν τα συνήθη κριτήρια βιοϊσοδυναμίας, ήτοι ΔΕ 90 % για τις αναλογίες AUC και Cmax πρέπει να κυμαίνεται εντός του αποδεκτού εύρους 0, 80-1,25.

Η μέση αναλογία «προϊόντος δοκιμής προς προϊόν αναφοράς» υπολογίστηκε σε 85,6 με το διάστημα εμπιστοσύνης 90 % να κυμαίνεται από 77,6 έως 95,6 %. Ο αιτών τόνισε ότι σε δεδομένες περιπτώσεις, όπως στην περίπτωση της παντοπραζόλης, μπορεί να γίνει αποδεκτό μεγαλύτερο διάστημα (75-133 %) για τη Cmax «εάν το διάστημα αυτό τεκμηριωθεί, διευθετώντας ειδικότερα οποιαδήποτε ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς που θα αλλάζουν σκεύασμα». Το ευρύτερο διάστημα αποδοχής (75-133 %) για τη βιοϊσοδυναμία κρίνεται τεκμηριωμένο, καθώς έχει διαπιστωθεί ότι η παντοπραζόλη είναι εξαιρετικά μεταβλητή μετά από γεύμα.

Ο αιτών, τεκμηρίωσε την **εξαιρετικά μεταβλητή φαρμακοκινητική** της παντοπραζόλης μετά από τη χορήγηση τροφής παραπέμποντας στο σύστημα βιοφαρμακευτικής ταξινόμησης (BCS). Σύμφωνα με αυτό, η παντοπραζόλη ταξινομείται προσωρινά στην κλάση III BCS, ήτοι ως φάρμακο υψηλής διαλυτότητας-χαμηλής διαπερατότητας. Σύμφωνα με τους *Fleisher et al, 1996* και *de Campos et al. 2007*, τα φάρμακα κλάσης III BCS παρουσιάζουν εξαιρετικά μεταβλητή φαρμακοκινητική όταν λαμβάνονται με γεύμα λόγω μειωμένης απορρόφησης από απλούς ανατομικούς φραγμούς. Σε μεμονωμένους ασθενείς διαπιστώθηκε ότι η AUC, όχι όμως η Cmax, συσχετίζεται με τον βαθμό καταστολής της παραγωγής οξέων, ο οποίος είναι γνωστό ότι συσχετίζεται με τη θεραπεία παθήσεων που σχετίζονται με οξέα, καθώς και ότι δεν υπάρχει χρονικός συσχετισμός μεταξύ της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα και της μέγιστης καταστολής της παραγωγής οξέων που προκαλείται από αναστολείς της αντλίας πρωτονίων [*Hatlebakk, 1996*].

Η CHMP επεσήμανε ότι η διεύρυνση του υφιστάμενου διαστήματος εμπιστοσύνης για τη Cmax δεν καθορίστηκε προοπτικά στο πρωτόκολλο της μελέτης. Οι παράμετροι που προσδιορίστηκαν, οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση και τα κριτήρια επιτυχίας φαίνεται να είναι τα συνήθη και κρίνονται

αποδεκτά. Ωστόσο, η CHMP ζήτησε από τον αιτούντα να διασαφηνίσει τους λόγους αδυναμίας τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας ως προς την παράμετρο C_{max} στην έκθεση της μελέτης.

Ο αιτών απάντησε ότι μπορεί να εφαρμοστεί λιγότερο αυστηρή απαίτηση για την παντοπραζόλη και υπέβαλε μια έκθεση για την αναμενόμενη κλινική σημασία της καθυστερημένης απορρόφησης της παντοπραζόλης που παρατηρήθηκε στη μελέτη 2009-2106. Στο πρώτο μέρος της έκθεσης των εμπειρογνομόνων παρατίθενται τα βασικά δεδομένα για τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της παντοπραζόλης: οι ήδη γνωστές ιδιότητες της παντοπραζόλης με 77% βιοδιαθεσιμότητα, μια μέτρια μόνο καθυστέρηση στην απορρόφηση, αυξημένη μεταβλητότητα, αλλά αμετάβλητος ρυθμός και βαθμός απορρόφησης σε περιπτώσεις χορήγησης με τροφή. Στη συνέχεια, οι εμπειρογνώμονες παρέπεμψαν σε δύο πιο πρόσφατες μελέτες (De Campos DR et al: Drug Res 2007, Filipe A et al. Drug Res 2008, και Mendes Drug Res 2008), οι οποίες κατέδειξαν ότι η χορήγηση παντοπραζόλης με τροφή μπορεί να προκαλέσει μείωση στη C_{max} και στην AUC και σημαντική καθυστέρηση στην απορρόφηση.

Οι εμπειρογνώμονες παρέπεμψαν στα αποτελέσματα της μελέτης 2009-2106 και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν παρατηρήθηκε απότομη απελευθέρωση του εγκλεισμένου φαρμάκου, ότι η έναρξη της αντιεκκριτικής επίδρασης καθυστέρησε μετά την πρώτη δόση, και ότι οι επόμενες δόσεις είχαν μικρότερη επίδραση στην καταστολή της παραγωγής οξέων.

Η CHMP επεσήμανε ότι η διαφορά στη C_{max} μεταξύ του προϊόντος δοκιμής και του αρχικού προϊόντος δεν έχει καμία κλινική σημασία. Η CHMP απεφάνθη ότι αμφότερα τα σκευάσματα είναι ισοδύναμα, ειδικότερα δε θεραπευτικά ισοδύναμα, και ότι δεν υπάρχει κίνδυνος για την κλινική διαχείριση των ασθενών.

Αποτελέσματα σχετικά με την ασφάλεια

Κατά τη διάρκεια της μελέτης αναφέρθηκαν 80 ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ήταν στο σύνολό τους ήπιες έντασης, ενώ μερικές από αυτές συσχετίστηκαν τελικά με την υπό μελέτη φαρμακευτική αγωγή. Σε 11 συνολικά υποκείμενα που υποβλήθηκαν στις εργαστηριακές αξιολογήσεις μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, παρατηρήθηκαν εργαστηριακές ανωμαλίες εκ των οποίων όλες, πλην μίας, είτε ταξινομήθηκαν ως κλινικά μη σημαντικές είτε αντιμετωπίστηκαν μετά από την παρακολούθηση που διενεργήθηκε από τον αιτούντα. Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν αναφέρθηκαν θάνατοι, ούτε καμία σοβαρή ή άλλη σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η CHMP απεφάνθη ότι από τα υποβληθέντα δεδομένα δεν προκύπτει καμία ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια.

Απουσία διαφορών στα σκευάσματα

Εισαγωγή στη μελέτη PAN-2006-006, Αλληλεπίδραση με τις τροφές

Στη μελέτη PAN-2006/006, ο αιτών παρουσίασε την κύρια ανάλυση των δειγμάτων πλάσματος εξαιρουμένων των έκτροπων τιμών, καθώς επίσης και την ανάλυση του συνόλου των δειγμάτων, περιλαμβανομένων όλων των περιπτώσεων. Επιπλέον, τα δεδομένα γαστροανθεκτικότητας και διάλυσης *in vitro* που παρουσιάζονται και τελούν υπό επεξεργασία στην απάντηση του αιτούντος συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης βιοϊσοδυναμίας.

Κύρια ανάλυση

Ως κύρια ανάλυση παρουσιάστηκε η στατιστική ανάλυση που διενεργήθηκε σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια που ορίστηκαν στο πρωτόκολλο. Για τη διεξαγωγή της κύριας ανάλυσης, τα δεδομένα σχετικά με τους εθελοντές που χαρακτηρίστηκαν ως έκτροπες περιπτώσεις αποκλείστηκαν από το σύνολο των δεδομένων που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Στη στατιστική ανάλυση δεν χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι παρεκβολής ή καταλογισμού.

Δευτερεύουσα ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση που διενεργήθηκε με όλα τα αξιολογήσιμα δεδομένα για το σύνολο των εθελοντών παρουσιάστηκε ως δευτερεύουσα ανάλυση. Όλα τα διαθέσιμα δεδομένα συμπεριλήφθηκαν χωρίς καταλογισμό ή παρεκβολή.

Η CHMP έκρινε αποδεκτή την ανάλυση ολόκληρου του δείγματος περιλαμβανομένων όλων των περιπτώσεων και απεφάνθη ότι αμφότερα τα σκευάσματα που μελετήθηκαν μπορούν να θεωρηθούν βιοϊσοδύναμα.

Μελέτη επιβεβαίωσης αλληλεπίδρασης με τις τροφές -2009-2106

Σε αυτήν τη μελέτη, η AUC εμπίπτει εντός του απαιτούμενου διαστήματος αποδοχής για τη βιοϊσοδυναμία (80-125). Για τη C_{max}, το διάστημα εμπιστοσύνης είναι 77,6-95,6%, ήτοι ελαφρώς μικρότερο από το διάστημα αποδοχής (80-125), ενώ η μεταβλητότητα μεταξύ υποκειμένων (σχεδιασμός 2 περιόδων 2 ακολουθιών) είναι μεγαλύτερη από 30% (36%), συμφωνώντας με τα δεδομένα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία για την παντοπραζόλη.

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που αναφέρθηκαν, απεφάνθη ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα σκευάσματα.

Η CHMP κατάρτισε έναν κατάλογο σημαντικών ζητημάτων ζητώντας από τον αιτούντα να διευκρινίσει περαιτέρω τα εκκρεμή ζητήματα.

Σημαντική ανησυχία- κατάλογος σημαντικών ζητημάτων – ζήτημα 1: Ζητήθηκε από τον αιτούντα να υποβάλει τεκμηρίωση για τη μακροχρόνια σταθερότητα του κατεψυγμένου πλάσματος προκειμένου να τεκμηριωθεί πλήρως η ακρίβεια των εργαστηριακών αξιολογήσεων.

Ο αιτών υπέβαλε πρόσθετη μελέτη επικύρωσης. Σε αυτήν περιλαμβάνονται τα δεδομένα που ζητήθηκαν σχετικά με τη μακροχρόνια σταθερότητα των δειγμάτων ανθρώπινου πλάσματος σε συνδυασμό με τα δεδομένα μακροχρόνιας σταθερότητας των έτοιμων διαλυμάτων (749 ημέρες στους -25°C) και τα δεδομένα σταθερότητας αυτόματου δειγματολήπτη (122,5 ώρες στους 5°C).

Τα αποτελέσματα όλων των δοκιμών ήταν ικανοποιητικά με μικρές μόνο αποκλίσεις. Σε ό,τι αφορά τη μακροχρόνια σταθερότητα παρατηρήθηκε μείωση της συγκέντρωσης παντοπραζόλης κατά ποσοστό περίπου 6-8% της ονομαστικής συγκέντρωσης, γεγονός που κρίθηκε αποδεκτό.

Υποβλήθηκαν τα λεπτομερή αποτελέσματα των δεδομένων μακροχρόνιας σταθερότητας των ανθρώπινων δειγμάτων.

Η CHMP έκρινε ότι ο αιτών συμμορφώθηκε προς τη ζητούμενη απάντηση και ότι υπέβαλε τα δεδομένα σε συνδυασμό με πρόσθετα δεδομένα σχετικά με τη σταθερότητα της παντοπραζόλης υπό διαφορετικές συνθήκες. Τα αποτελέσματα όλων των δοκιμών ήταν αποδεκτά. Η CHMP έκρινε ότι το ζήτημα διευθετήθηκε.

Άλλες ανησυχίες – κατάλογος σημαντικών ζητημάτων – ζήτημα 1: Ζητήθηκε από τον αιτούντα να διευκρινίσει την προέλευση και την ονομασία του προϊόντος αναφοράς που χρησιμοποιήθηκε στη νέα μελέτη βιοϊσοδυναμίας.

Ο αιτών δήλωσε ότι το προϊόν αναφοράς σε όλες τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκαν ήταν το Pantecta, το οποίο κυκλοφορεί στην Ισπανία. Οι παρασκευάστριες εταιρείες ήταν η Altana για τις μελέτες Pan 2006/006 και Pan 2006/007, και η Nycomed για τη μελέτη 2009-2106. Η αλλαγή της ονομασίας οφείλεται στην εξαγορά της εταιρείας. Επίσης, προσκομίσθηκε το φυλλάδιο ασθενούς για το προϊόν αναφοράς.

Η CHMP έκρινε αποδεκτή την απάντηση του αιτούντος. Οι πληροφορίες για το αρχικό προϊόν έχουν διευκρινιστεί σε ικανοποιητικό βαθμό.

Κατάλογος σημαντικών ζητημάτων – ζήτημα 2: Ζητήθηκε από τον αιτούντα να δηλώσει το μέγεθος της παρτίδας που χρησιμοποιήθηκε για τη νέα μελέτη βιοϊσοδυναμίας του προϊόντος δοκιμής.

Ο αιτών παρείχε διευκρινίσεις σχετικά με τα προαναφερόμενα στην απάντησή του. Επιπλέον, υπέβαλε πλήρες αναλυτικό πιστοποιητικό (του προϊόντος δοκιμής και του προϊόντος αναφοράς) όπου υποδεικνύεται πως όλα τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα προς τις προδιαγραφές.

Η CHMP έκρινε ότι το εν λόγω ζήτημα διευθετήθηκε.

Κατάλογος σημαντικών ζητημάτων – ζήτημα 3: Στο πλαίσιο της νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας, ζητήθηκε από τον αιτούντα να υποβάλει πρόσθετες φαρμακοκινητικές αξιολογήσεις για τα προϊόντα δοκιμής και αναφοράς, όπως για παράδειγμα αξιολόγηση του χρόνου υστέρησης και του ποσοστού (%) παρεκβολής της AUC.

Ο αιτών παρείχε την αξιολόγηση του χρόνου υστέρησης και του ποσοστού (%) παρεκβολής της AUC. Επιπλέον, υποβλήθηκαν δεδομένα σχετικά με τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους από τη μελέτη 2009-2106. Ο αιτών κατέδειξε ότι ο αριθμός των ασθενών με αυξημένο ποσοστό (%) παρεκβολής της AUC ήταν πολύ μικρός και ότι η μεταβλητότητα σε αμφότερες τις υπό εξέταση παραμέτρους ήταν πολύ μεγάλη.

Η CHMP απεφάνθη ότι από την αξιολόγηση του ποσοστού της παρεκβολής της AUC προέκυψαν απολύτως κατάλληλα διαστήματα/χρόνοι δειγματοληψίας. Η αξιολόγηση του χρόνου υστέρησης κατέδειξε κλινικά αμελητέες διαφορές ως προς την καθυστέρηση της απορρόφησης της παντοπραζόλης των δύο παρασκευασμάτων.

Συμπερασματικά, αμφότερα τα αποτελέσματα κρίθηκαν πλήρως αποδεκτά.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

Εκτιμώντας ότι,

η CHMP θεώρησε ικανοποιητική την τεκμηρίωση του σχεδιασμού της μελέτης σε ό,τι αφορά τα ακόλουθα:

- το πρόγραμμα δειγματοληψίας
- τον εκ των προτέρων καθορισμό των έκτροπων τιμών
- τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσης, τη δοκιμή διάλυσης και τα αποτελέσματα μακροχρόνιας σταθερότητας κατεψυγμένου πλάσματος,

η CHMP κρίνει ότι έχει καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του προϊόντος δοκιμής και του αρχικού προϊόντος μετά από γεύμα

η CHMP εισηγείται τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τους όρους που αναφέρονται στο Παράρτημα IV. Η ισχύουσα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αποτελούν τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τη διάρκεια των εργασιών της ομάδας συντονισμού όπως αναφέρονται στο παράρτημα III για το Pantoprazole Bluefish και τις συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα I).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Η ισχύουσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσεως είναι οι τελικές εκδόσεις που έχουν επιτευχθεί κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της Ομάδας Συντονισμού.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV
ΟΡΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΟΡΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Ο αιτών, δεσμεύθηκε να επικαιροποιήσει την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης σύμφωνα με την έκβαση της εν εξελίξει διαδικασίας εναρμόνισης της ΠΧΠ με το προϊόν αναφοράς Protium και τις συναφείς ονομασίες, δυνάμει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.