

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA FARMACÉUTICA, DOSIS, VÍA
DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

Estado miembro UE/EEE	Solicitante	Marca de fantasía	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración
Austria	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Estocolmo Suecia	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg mg magensaftresistente Tabletten	20 mg and 40 mg	Comprimido Gastroresistente	Uso oral
Dinamarca	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Estocolmo Suecia	Pantoprazole Bluefish	20 mg and 40 mg	Comprimido Gastroresistente	Uso oral
Finlandia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Estocolmo Suecia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero- tabletter	20 mg and 40 mg	Comprimido Gastroresistente	Uso oral
Francia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Estocolmo Suecia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg and 40 mg	Comprimido Gastroresistente	Uso oral
Alemania	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Estocolmo Suecia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg and 40 mg	Comprimido Gastroresistente	Uso oral
Hungría	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Estocolmo Suecia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv- ellenálló tableta	20 mg and 40 mg	Comprimido Gastroresistente	Uso oral
Irlanda	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Estocolmo Suecia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistant tablet	20 mg and 40 mg	Comprimido Gastroresistente	Uso oral
Italia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Estocolmo	Pantoprazolo Bluefish	20 mg and 40 mg	Comprimido Gastroresistente	Uso oral

Estado miembro UE/EEE	Solicitante	Marca de fantasía	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración
	Suecia				
Holanda	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Estocolmo Suecia	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg and 40 mg	Comprimido Gastroresistente	Uso oral
Noruega	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Estocolmo Suecia	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg and 40 mg	Comprimido Gastroresistente	Uso oral
Polonia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Estocolmo Suecia	Pantoprazole Bluefish	20 mg and 40 mg	Comprimido Gastroresistente	Uso oral
Portugal	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Estocolmo Suecia	Pantoprazole Bluefish	20 mg and 40 mg	Comprimido Gastroresistente	Uso oral
España	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Estocolmo Suecia	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro- resistentes	20 mg and 40 mg	Comprimido Gastroresistente	Uso oral
Suecia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Estocolmo Suecia	Pantoprazole Bluefish	20 mg and 40 mg	Comprimido Gastroresistente	Uso oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DEL DICTAMEN FAVORABLE

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE PANTOPRAZOLE BLUEFISH Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

El pantoprazol es un inhibidor de la bomba de protones (IBP) indicado para el tratamiento de las enfermedades digestivas que cursan con hipersecreción de ácido como la úlcera gástrica y duodenal, el tratamiento y la prevención de recaídas de esofagitis por reflujo, el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) no erosivo, la prevención de úlceras relacionadas con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison y la erradicación de *Helicobacter pylori*.

El Estado miembro de referencia (EMR) en el procedimiento descentralizado de solicitud para Pantoprazole Bluefish fue el Reino Unido, y los Estados miembros concernidos (EMC) fueron la República Checa, Alemania, Polonia y la República Eslovaca. El medicamento original utilizado en los estudios de bioequivalencia fue Pantecta 40 mg, desarrollado por Altana Pharma AG, España.

Durante el procedimiento descentralizado, uno de los EMC planteó importantes objeciones relativas a la bioequivalencia con el producto original en condiciones posprandiales. Se remitió al CMP la cuestión siguiente por existir un riesgo potencial grave para la salud pública: en el estudio PAN 2006/006 (bioequivalencia en condiciones posprandiales) no se evaluaron debidamente las propiedades de la formulación del producto en investigación con relación a la toma de alimentos, por lo que no puede descartarse del todo la posibilidad de una diferencia de formulación entre el producto en investigación y el producto de referencia. Se consideró que el diseño de ese estudio era inadecuado en los siguientes aspectos:

- los tiempos de extracción de muestras (tendrían que haber sido como mínimo de 24 h);
- las especificaciones del protocolo referentes a los valores atípicos (*outliers*) y la posterior exclusión de éstos.

El CHMP envió al solicitante una lista de preguntas y otra lista de cuestiones pendientes para aclarar aspectos relativos a la bioequivalencia con el producto original en condiciones posprandiales.

En esa lista de preguntas, el CHMP pidió al solicitante que explicara el diseño y los resultados del estudio de bioequivalencia en condiciones posprandiales, con relación a los siguientes aspectos clave:

- La justificación del diseño del estudio, en particular lo relativo al período de extracción de muestras de 15 horas y al motivo de la definición previa de los resultados atípicos (*outliers*) sobre la base de la absorción diferida del pantoprazol, anticipada y perfectamente caracterizada, cuando se administra conjuntamente con alimentos, en una pequeña proporción de sujetos. Esta cuestión debería considerarse en relación con las directrices actuales y la capacidad de los datos evaluables para descartar una diferencia de formulación en condiciones posprandiales.
- Los resultados de los análisis de los datos del estudio y los motivos por los que el solicitante consideraba que se descartaba una posible diferencia de formulación en condiciones posprandiales.
- Los resultados de ensayos de disolución adicionales diseñados para reproducir el medio gástrico en condiciones posprandiales y el apoyo adicional que aportaban esos datos, junto con comentarios sobre su posible importancia y aplicación clínica.

El solicitante, ante el grado de solapamiento de las dos partes [(i) y (ii)], respondió a las dos a la vez. La respuesta a la tercera parte (iii) la presentó por separado. El solicitante presentó también los resultados del estudio de bioequivalencia confirmatorio (2009-2106), en el que se observó un período de extracción de muestras de hasta 30 horas.

La solicitud de Pantoprazole Bluefish se basa en la bioequivalencia demostrada entre la formulación genérica propuesta y el producto original (Pantecta 40 mg, de Altana Pharma AG, España). Bluefish Pharmaceuticals AB presentó dos estudios de bioequivalencia que comparaban la formulación propuesta de 40 mg con el producto de referencia, Pantecta 40 mg comprimidos gastrorresistentes; uno de esos estudios se realizó en condiciones de ayuno [PAN-2006/007] y el otro en condiciones posprandiales [PAN-2006/006].

El solicitante consideró que el diseño de esos dos estudios de bioequivalencia cumplía los requisitos de las directrices actuales al respecto (CPMP/EWP/QWP/1401/98), las características farmacocinéticas conocidas

del pantoprazol y las instrucciones para su administración que se dan en el RCP («*Trague el comprimido entero con agua antes de comer*»). Consideró también que los resultados del estudio de interacción con alimentos, junto con la demostración de bioequivalencia en ayunas (método recomendado de administración) y los numerosos datos disponibles sobre la disolución *in vitro* (para reproducir el «medio» gástrico después de la ingestión de alimentos), permitían descartar debidamente una diferencia de formulación en términos de integridad del recubrimiento entérico y de riesgo de una liberación brusca del fármaco.

Estudios iniciales de bioequivalencia

El solicitante presentó los resultados de dos estudios de bioequivalencia con una dosis oral única de 40 mg, en voluntarios sanos: **PAN-2006/007** (en ayunas) y **PAN-2006/006** (en condiciones posprandiales). En ambos casos se trataba de estudios aleatorizados, abiertos y con grupos cruzados de la bioequivalencia de la secuencia del tratamiento en voluntarios sanos, realizados teniendo en cuenta las directrices actuales y las características farmacológicas del pantoprazol, el T_{max} prolongado, el aumento de la variabilidad (especialmente de C_{max}) y la inalteración de la semivida en condiciones posprandiales.

En el protocolo del estudio de interacción con alimentos se establecían criterios para los valores atípicos basados en datos piloto que definían las posibles exclusiones teniendo en cuenta lo siguiente:

- El porcentaje de casos atípicos en la formulación en investigación no puede ser mayor que el valor de referencia de + 20% (redondeado al entero más próximo).
- Se considerarán atípicos los casos en que se cumpla al menos una de las siguientes condiciones:
 - Ausencia total o casi total de absorción del fármaco (AUC_{últ} inferior al 10% de los valores medios de la formulación correspondiente);
 - T_{max} >12 h

El solicitante demostró que la «definición previa» de los valores atípicos cumplía los requisitos de las directrices actuales sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98 y EMEA CHMP/EWP/40326/2006).

En el estudio realizado en condiciones posprandiales se preveía obtener valores atípicos en los dos grupos del estudio (tanto los que recibieron el medicamento en investigación como los que recibieron el medicamento original).

El CHMP consideró que los resultados eran coherentes con la información ya publicada sobre la interacción de las formulaciones de pantoprazol con alimentos, que indica una posible absorción diferida y un aumento de la variabilidad.

Métodos analíticos y variables farmacocinéticas

El solicitante presentó los informes analíticos de los estudios. Se aplicó el criterio habitual de bioequivalencia; es decir, que el IC del 90% para los cocientes de AUC y C_{max} estuviera dentro del intervalo aceptado de 80,00-125,00.

El solicitante presentó algunas referencias bibliográficas para justificar la variabilidad farmacocinética del pantoprazol.

Según *Coupe A.J. y cols.* (1991), la presencia de alimentos puede retrasar el vaciado gástrico hasta en 10-11 horas y, por tanto, influir en la velocidad de absorción de los fármacos administrados por vía oral. Se sabe que el pantoprazol muestra una absorción diferida y una mayor variabilidad farmacocinética cuando se administra conjuntamente con alimentos en algunos sujetos, aunque en general se considera que el grado de absorción [AUC] no se ve afectado (*Radhofer-Welte, 1999 y Fitton y Wiseman y 1996 Andersson*). Además, el aumento de la T_{max} de 1-4 horas en ayunas a 5-12 horas en condiciones posprandiales, atribuido a una absorción más lenta en presencia de alimentos, ya consta en el resumen de la aprobación del producto original, Protonix 20 mg y Protonix 40 mg. [*Resumen de la aprobación de Protonix 20 mg y Protonix 40 mg de la FDA de los Estados Unidos*].

Se ha demostrado que el efecto de esos retrasos en la absorción de pantoprazol y en la eficacia del medicamento altera el AUC en algunos pacientes, pero no la C_{max}, ya que el AUC está correlacionada con el grado de supresión de ácido [*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*].

Esta alteración cinética aparece frecuentemente con el pantoprazol y es el motivo de que en el resumen de las características del producto de los medicamentos que contienen pantoprazol en la Unión Europea se diga: «Trague el comprimido entero con agua antes de comer».

Período de extracción de muestras

Las directrices europeas establecen los criterios aplicables al diseño de los estudios de biodisponibilidad y de bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98). En su virtud, el período de extracción de muestras debe planificarse de forma que se obtenga una estimación adecuada de la C_{max} y se abarque la curva de concentración plasmática frente al tiempo de forma suficiente para obtener una estimación fiable del grado de absorción.

Eso se consigue, en general, cuando el AUC resultante de las determinaciones es por lo menos igual al 80% del AUC extrapolada al infinito. Si se requiere una estimación fiable de la semivida terminal, debe obtenerse recogiendo al menos tres o cuatro muestras durante la fase lineal logarítmica terminal.

Tras estimar la semivida de eliminación terminal en aproximadamente 1 hora, se consideró que tres veces la semivida era suficiente para cubrir la eliminación del 83% del fármaco y que cinco veces la semivida era suficiente para cubrir una eliminación casi completa. Por consiguiente, se consideró que un período de 15 horas era suficiente para la cuantificación de por lo menos el 80% del AUC total, según recomiendan las directrices.

En el estudio realizado, el solicitante determinó el período de extracción de muestras teniendo en cuenta la información general facilitada en las referencias bibliográficas, que en general indican un tiempo de vaciado gástrico variable entre menos de 1 hora y aproximadamente 5 horas, dependiendo de la cantidad de alimentos ingeridos.

Tras considerar los resultados del análisis principal, el solicitante estimó la probabilidad de bioinequivalencia en menos del 1% para la C_{max} y 0,02% para el AUC_{últ}.

Tras considerar los resultados del estudio, el CHMP concluyó que era extremadamente improbable que existiera una diferencia en el mecanismo farmacocinético del producto en investigación y el producto original, al haberse demostrado claramente la bioequivalencia en los análisis principal y secundario (análisis completo con valores cuantificables).

Estudio farmacocinético confirmatorio (código del estudio: 2009-2106)

El solicitante presentó los resultados de otro estudio confirmatorio realizado en condiciones posprandiales, con un momento final de extracción de muestras a las 30 horas. Su objetivo era evaluar el efecto de los alimentos en la cinética de las dos formulaciones de pantoprazol y en su estabilidad/degradación, comprobar la ausencia de liberación brusca del fármaco y descartar una diferencia de formulación.

El ensayo se realizó en condiciones posprandiales, administrándose el medicamento 30 minutos después de un desayuno rico en grasas e hipercalórico. Las muestras se conservaron inmediatamente a -25° C y se transfirieron al centro de análisis. La fase de lavado fue de 7 días.

El CHMP consideró que el período transcurrido desde el desayuno hasta la administración del medicamento (30 minutos) era suficientemente corto. Los tiempos de extracción de muestras se alargaron al final del período de observación, aparentemente tras considerar los puntos débiles del estudio anterior. El período de observación de 30 horas excedió el requisito mínimo para los estudios con pantoprazol, que es de 24 horas. La fase de lavado fue suficientemente larga si se tiene en cuenta la corta semivida del compuesto.

El CHMP llegó a la conclusión de que, globalmente, el diseño del estudio era aceptable.

Al haberse utilizado lotes diferentes en los anteriores estudios de bioequivalencia y en el estudio confirmatorio, el solicitante presentó estudios comparativos de disolución con un pH de 6 y de 6,8 para esos lotes diferentes. Con los dos valores distintos de pH se obtuvieron disoluciones similares.

Población estudiada

El solicitante presentó la población reclutada para el estudio confirmatorio. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión habituales en los estudios en voluntarios sanos, con el fin de excluir a los sujetos con enfermedades relevantes.

El CHMP reconoció que los criterios de inclusión y exclusión, así como el número de sujetos incluidos y el número y tipo de desviaciones del protocolo, se consideraban aceptables.

Métodos analíticos—Estudios realizados en ayunas y en condiciones posprandiales

La documentación de los métodos analíticos incluyó un informe analítico y un informe de revalidación.

El CHMP consideró que la documentación analítica era globalmente satisfactoria, pero volvió a plantear la cuestión de la estabilidad a largo plazo como una objeción importante y pidió al solicitante que presentara los datos sobre la estabilidad a largo plazo en su respuesta a la lista de cuestiones pendientes.

Variables farmacocinéticas

El análisis principal se realizó con el AUC_{últ} y la C_{max}, utilizando cocientes transformados logarítmicamente e intervalos de confianza (IC) del 90%. Se aplicó el criterio habitual en los estudios de bioequivalencia; es decir, que el IC del 90% para los cocientes de AUC y C_{max} esté dentro del intervalo aceptado de 0,80-1,25.

Se calculó un cociente medio «entre el producto en investigación y el producto de referencia» de 85,6, con intervalos de confianza del 90% de 77,6-95,6%. El solicitante recordó que, en determinadas situaciones, como en el caso del pantoprazol, se puede aceptar un intervalo más amplio (75-133%) para la C_{max} «*si está justificado para resolver sobre todo cuestiones de seguridad y eficacia en los pacientes que cambian de una formulación a otra*». Se considera que el uso de un intervalo de aceptación más amplio (75-133%) está justificado para la bioequivalencia, puesto que se sabe que el pantoprazol es altamente variable en condiciones posprandiales.

El solicitante justificó la **farmacocinética altamente variable** del pantoprazol cuando se administra después de la toma de alimentos e hizo referencia al sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB). El pantoprazol pertenece a la clase III de la SCB provisional; es decir, a la de los compuestos con una alta solubilidad y una baja permeabilidad. Según *Fleisher y cols., 1996* y *de Campos y cols., 2007*, los fármacos pertenecientes a esa clase presentan características farmacocinéticas muy variables cuando se toman con alimentos, puesto que su absorción disminuye debido a simples barreras físicas. En algunos pacientes se ha demostrado que el AUC, pero no la C_{max}, se correlaciona con el grado de supresión de ácido, del que se sabe que a su vez está correlacionado con la curación de enfermedades relacionadas con la secreción de ácido, y que no existe ninguna asociación temporal entre la concentración plasmática máxima y la supresión máxima de ácido conseguida con los inhibidores de la bomba de protones [*Hatlebakk, 1996*].

El CHMP señaló que en el protocolo del estudio no se había definido prospectivamente la ampliación del intervalo de confianza establecido para C_{max}. Los parámetros estudiados, los métodos utilizados para el análisis y los criterios de éxito parecen ser los normales y se consideran aceptables; aun así, el CHMP pidió al solicitante que explicara porque no se había podido demostrar la bioequivalencia en relación con el parámetro C_{max} en el informe del estudio.

El solicitante respondió que podía aplicarse un requisito menos estricto al pantoprazol y presentó un informe sobre la supuesta relevancia clínica que tenía el retraso en la absorción del pantoprazol observado en el estudio 2009-2106. La primera parte del informe de experto contenía datos básicos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia del pantoprazol: las propiedades ya conocidas del pantoprazol, como una biodisponibilidad del 77%, un ligero retraso en la absorción y una mayor variabilidad, pero la misma velocidad y el mismo grado de absorción, cuando se administra con alimentos. A continuación, el experto hacía referencia a dos estudios más recientes (De Campos DR y cols: *Drug Res* 2007; Filipe A y cols., *Drug Res* 2008; y Mendes *Drug Res* 2008), según los cuales la administración de pantoprazol con alimentos puede provocar descensos de la C_{max} y el AUC y retrasar notablemente la absorción.

El experto hacía también referencia a los resultados del estudio 2009-2106 y llegaba a la conclusión de que no se apreciaba ningún riesgo de liberación brusca del fármaco, que con la primera dosis se observaba un inicio diferido del efecto antisecretor y que con las dosis siguientes se observaba un ligero efecto en la supresión de ácido.

El CHMP consideró que la diferencia entre la Cmax del compuesto investigado y la del compuesto original no tiene significación clínica. El CHMP concluyó que las dos formulaciones son equivalentes, también desde el punto de vista terapéutico, y que no suponen ningún riesgo para el tratamiento clínico de los pacientes.

Resultados de seguridad

Durante el estudio se produjeron 80 acontecimientos adversos. Todos ellos fueron de intensidad leve y algunos se atribuyeron finalmente a la medicación del estudio. Se observaron anomalías de laboratorio en los análisis realizados a 11 sujetos después del estudio. Todos los casos menos uno se consideraron clínicamente no significativos o se resolvieron después del seguimiento realizado por el solicitante. No se produjo ninguna muerte, ni acontecimientos adversos graves o significativos de cualquier otro modo durante el estudio.

El CHMP llegó a la conclusión de que no se podían plantear cuestiones de seguridad a partir de los datos presentados.

Ausencia de una diferencia de formulación

Introducción al estudio PAN-2006-006 de interacción con los alimentos

El solicitante presentó el análisis principal de las muestras de plasma, excluidos los valores atípicos, del estudio PAN-2006/006 y asimismo el análisis de todas las muestras, incluidos todos los casos. Además, los datos sobre la gastrorresistencia *in vitro* y la disolución *in vitro* presentados y comentados en la respuesta respaldan la conclusión sobre la bioequivalencia.

Análisis principal

Se presentó como análisis principal el análisis estadístico realizado de acuerdo con los criterios predefinidos en el protocolo. Se excluyó del conjunto de datos analizados los correspondientes a los voluntarios identificados como valores atípicos. En el análisis estadístico no se realizaron extrapolaciones ni imputaciones.

Análisis secundario

Se presentó como análisis secundario el análisis estadístico realizado con todos los datos evaluables de todos los voluntarios. Se incluyeron todos los datos disponibles y no se realizaron imputaciones ni extrapolaciones. El CHMP consideró el análisis de la muestra total, incluidos todos los casos y concluyó que las dos formulaciones estudiadas podían considerarse bioequivalentes.

Estudio confirmatorio de la interacción con alimentos -2009-2106

En este estudio, el AUC estuvo dentro del intervalo de aceptación requerido para la bioequivalencia (80-125). Para la Cmax, el intervalo de confianza es de 77,6-95,6%, lo que está ligeramente por debajo del intervalo de aceptación (80-125), pero la variabilidad entre individuos (diseño de 2 períodos y 2 secuencias) es superior al 30% (36%) y similar a los datos publicados en la bibliografía del pantoprazol.

El CHMP, tras considerar los datos presentados, llegó a la conclusión de que no había ninguna diferencia de formulación que fuera clínicamente significativamente.

El CHMP aprobó también una lista de cuestiones pendientes, pidiendo al solicitante su aclaración.

Cuestión importante en la lista de cuestiones pendientes–C1: Se pidió al solicitante que presentara los datos de estabilidad a largo plazo del plasma congelado, para documentar plenamente la exactitud de las determinaciones de laboratorio.

El solicitante presentó un estudio adicional de validación que incluía los datos solicitados sobre estabilidad a largo plazo de las muestras de plasma humano, junto con datos sobre la estabilidad a largo plazo de las soluciones de reserva (749 días a -25°C) y la estabilidad del muestreador automático (122,5 horas a 5°C).

Todos los análisis dieron resultados satisfactorios, con sólo pequeñas desviaciones. En cuanto a la estabilidad a largo plazo, se observó una reducción del contenido de pantoprazol equivalente al 6-8% del contenido nominal.

Asimismo presentó datos detallados de la estabilidad a largo plazo de muestras humanas.

El CHMP consideró que el solicitante había respondido satisfactoriamente a la cuestión planteada y presentado los datos solicitados, así como otros datos relativos a la estabilidad del pantoprazol en diferentes condiciones. En todos los análisis se obtuvieron resultados aceptables. El CHMP consideró que esta cuestión quedaba resuelta.

Otras cuestiones en la lista de cuestiones pendientes–C1: Se pidió al solicitante que aclaras el origen y el nombre del producto de referencia utilizado en el nuevo estudio de bioequivalencia.

El solicitante respondió que el producto de referencia en todos los estudios de bioequivalencia realizados era Pantecta, comercializado en España. El fabricante era Altana para los estudios Pan 2006/006 y Pan 2006/007, y Nycomed para el estudio 2009-2106. El cambio de nombre estaba motivado por la absorción de la empresa. Se remitió asimismo el prospecto del producto de referencia.

El CHMP consideró que la respuesta del solicitante era satisfactoria y que se habían dado explicaciones adecuadas sobre la información del producto original.

Lista de preguntas pendientes–C2: Se pidió al solicitante que indicara el tamaño del lote utilizado para el nuevo estudio de bioequivalencia del producto en investigación.

El solicitante respondió satisfactoriamente a esta cuestión. Además, presentó un certificado analítico completo (del producto en investigación y del producto de referencia), según el cual todos los resultados cumplían las especificaciones.

El CHMP consideró que esta cuestión quedaba resuelta.

Lista de cuestiones pendientes–C3: Se pidió al solicitante que presentara evaluaciones farmacocinéticas adicionales del producto en investigación y del producto de referencia para el nuevo estudio de bioequivalencia, como los tiempos de espera y el % de AUC extrapolado.

El solicitante presentó la evaluación de los tiempos de espera y el % de AUC extrapolado. Además, se analizaron los datos sobre los parámetros farmacocinéticos del estudio 2009-2106. El solicitante indicó que el número de pacientes con un incremento del % de AUC extrapolado había sido muy pequeño y la variabilidad en los dos parámetros de interés, muy alta.

El CHMP llegó a la conclusión de que la evaluación del % de AUC extrapolado mostraba un período y unos tiempos de extracción de muestras totalmente adecuados. La evaluación de los tiempos de espera indicaba diferencias clínicamente insignificantes entre los dos preparados con respecto al retraso de la absorción de pantoprazol.

En conclusión, se consideró que ambos resultados eran totalmente aceptables.

MOTIVOS DEL DICTAMEN FAVORABLE

Considerando

que el CHMP aceptó como satisfactorias las justificaciones relativas al diseño del estudio con respecto a:

- el período de extracción de muestras,
- la definición previa de los valores atípicos,
- los resultados del estudio confirmatorio, el ensayo de disolución y el resultado de estabilidad a largo plazo del plasma congelado.

El CHMP estima que la bioequivalencia entre el producto en investigación y el producto original ha quedado demostrada también en condiciones posprandiales;

el CHMP ha recomendado la concesión de las autorizaciones de comercialización, con sujeción a las condiciones que figuran en el Anexo IV. El Resumen de las Características del Producto, el etiquetado y el prospecto válidos son las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación, según se menciona en el Anexo III para Pantoprazole Bluefish y nombres asociados (ver Anexo I).

ANEXO III

FICHA TÉCNICA, PROSPECTO Y MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

La ficha técnica, prospecto y material de acondicionamiento son las versiones finales alcanzadas durante el procedimiento de coordinación.

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CONDICIONES PARA GARANTIZAR UN USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

El solicitante se compromete a actualizar el resumen de las características del producto y el prospecto de conformidad con el resultado del procedimiento de armonización del RCP en curso, en virtud del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, siendo el producto de referencia Protium y nombres asociados.