

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ JA HAKIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Tukholma Ruotsi	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg ja 40 mg	Enterotabletti	Suun kautta
Tanska	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Tukholma Ruotsi	Pantoprazole Bluefish	20 mg ja 40 mg	Enterotabletti	Suun kautta
Suomi	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Tukholma Ruotsi	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletti/entero- tabletter	20 mg ja 40 mg	Enterotabletti	Suun kautta
Ranska	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Tukholma Ruotsi	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg ja 40 mg	Enterotabletti	Suun kautta
Saksa	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Tukholma Ruotsi	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg ja 40 mg	Enterotabletti	Suun kautta
Unkari	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Tukholma Ruotsi	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv- ellenálló tableta	20 mg ja 40 mg	Enterotabletti	Suun kautta
Irlanti	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Tukholma Ruotsi	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro- resistant tablet	20 mg ja 40 mg	Enterotabletti	Suun kautta
Italia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Tukholma Ruotsi	Pantoprazolo Bluefish	20 mg ja 40 mg	Enterotabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Alankomaat	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Tukholma Ruotsi	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tablettien	20 mg ja 40 mg	Enterotabletti	Suun kautta
Norja	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Tukholma Ruotsi	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg ja 40 mg	Enterotabletti	Suun kautta
Puola	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Tukholma Ruotsi	Pantoprazole Bluefish	20 mg ja 40 mg	Enterotabletti	Suun kautta
Portugali	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Tukholma Ruotsi	Pantoprazole Bluefish	20 mg ja 40 mg	Enterotabletti	Suun kautta
Espanja	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Tukholma Ruotsi	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro- resistentes	20 mg ja 40 mg	Enterotabletti	Suun kautta
Ruotsi	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Tukholma Ruotsi	Pantoprazole Bluefish	20 mg ja 40 mg	Enterotabletti	Suun kautta

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET MYÖNTEISELLE LAUSUNNOLLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ PANTOPRAZOLE BLUEFISH JA SEN RINNAKKAISNIMIÄ (KATSO LIITE I)

Pantopratsoli on protonipumpun estäjä (PPI). Sitä käytetään mahalaukkuun ja suoleen liittyvien sairauksien hoitoon, jos niihin liittyy mahahappojen liikaeritystä. Käyttöaiheita ovat esimerkiksi mahahaava ja pohjukais-suolen haava, ruokatorvitulehdus (hoito ja uusiutumisen ehkäisy), ei-erosiivisen gastroesofageaalisen refluksisairauden (GERD) hoito, steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden käytöstä aiheutuvien haavaumien ehkäisy, Zollinger-Ellisonin oireyhtymä ja helicobakteerin häätäminen.

Pantoprazole Bluefishin myyntilupahakemusta koskevan hajautetun menettelyn viitejäsenvaltio (RMS) oli Yhdistynyt kuningaskunta ja asiassa osalliset jäsenvaltiot (CMS) olivat Puola, Saksa, Slovakia ja Tšekki. Biologisista samanarvoisuutta tarkastelevissa tutkimuksissa käytetty alkuperäislääkevalmiste oli Pantecta 40 mg, jonka oli kehittänyt Altana Pharma AG, Espanja.

Hajautetun menettelyn aikana eräs asiassa osallinen jäsenvaltio esitti painavia vastalauseita biologisen samanarvoisuuden osalta alkuperäisvalmisteeseen nähden ”ilman paastoa” -olosuhteissa. Sen vuoksi lääkevalmistekomitealle toimitettiin seuraava mahdollista vakavaa kansanterveydellistä riskiä koskeva huolenaihe: PAN 2006/006 -tutkimuksessa (jossa tarkasteltiin biologista samanarvoisuutta ilman paastoa) ei arvioitu testattavan valmisteen ominaisuuksia riittävästi suhteessa ravinnonsaantiin. Tämän johdosta testattavan valmisteen ja viitevalmisteen koostumuksen välisiä eroja ei ole suljettu kokonaan pois. Kyseisen tutkimuksen rakennetta pidettiin epäasianmukaisena seuraavien seikkojen osalta:

- näytteenottoajat (olisi pitänyt olla vähintään 24 h)

- vieraita havaintoja koskevat protokollamääritykset ja vieraiden havaintojen poissulkeminen.

Lääkevalmistekomitea lähetti hakijalle kysymysluettelon ja luettelon selvittämättömistä seikoista, jotka liittyivät biologiseen samanarvoisuuteen alkuperäisvalmisteen kanssa ”ilman paastoa” -olosuhteissa.

Hyväksytyssä kysymysluettelossa lääkevalmistekomitea pyysi hakijaa selvittämään ”ilman paastoa” -olosuhteissa tehdyn biologista samanarvoisuutta käsittelevän tutkimuksen rakennetta ja tuloksia seuraavien keskeisten näkökohtien kannalta:

(i) Tutkimuksen rakenteen perustelu, erityisesti 15 tunnin näytteenotto-ohjelma sekä perustelut ennalta määritetyille vieraille havainnoille pohjautuen siihen, että ruoan kanssa otettuna pantopratsolin imeytymisen tiedetään hyvin viivästyvän pienellä osalla potilaita – tätä tulisi käsitellä tämänhetkisten ohjeiden sekä sen kannalta, voidaanko erot lääkevalmisteiden koostumuksessa sulkea arvioitavien tietojen perusteella pois ”ilman paastoa” -olosuhteissa.

(ii) Tutkimuksen aineiston analyysien tulokset ja syy sille, miksi hakija katsoo, että erot koostumuksessa ”ilman paastoa” -olosuhteissa voidaan sulkea niiden perusteella pois.

(iii) Ylimääräisen liukenemiskokeen tulokset, koe on suunniteltu jäljittelemään ruoansulatuskanavan olosuhteita ”ilman paastoa” -tilanteessa, sekä näiden tietojen tarjoama lisätuki ja mahdollisen kliinisen merkittävyyden/sovellettavuuden arviointi.

Koska ensimmäiset kaksi kysymystä [(i) ja (ii)] limittyivät toisiinsa jossain määrin, hakija toimitti näihin yhdistetyn vastauksen. Kolmanteen (iii) kysymykseen toimitettiin erillinen vastaus. Vastauksen mukana hakija toimitti myös vahvistavan biologista samanarvoisuutta käsittelevän tutkimuksen (2009–2106) tulokset. Tutkimuksen näytteenottojakso oli ollut jopa 30 tuntia.

Pantoprazole Bluefishin hakemuksen perusteena on ehdotetun rinnakkaisvalmisteen ja alkuperäisvalmisteen (Pantecta 40 mg, jonka valmistaja on Altana Pharma AG, Espanja) biologisen samanarvoisuuden toteaminen. Bluefish Pharmaceuticals AB toimitti kaksi biologista samanarvoisuutta tarkastelevaa tutkimusta, joissa ehdotettua 40 mg:n valmistetta verrattiin viitevalmisteeseen eli Pantecta 40 mg -enterotabletteihin; toinen tutkimus oli tehty paasto-olosuhteissa [PAN-2006/007] ja toinen ”ilman paastoa” -olosuhteissa [PAN-2006/006].

Hakija katsoi, että kummassakin biologista samanarvoisuutta tarkastelleessa tutkimuksessa otettiin huomioon nykyiset biologista samanarvoisuutta koskevat ohjeet (CPMP/EWP/QWP/1401/98), pantopratsolin tunnetut farmakokineettiset ominaisuudet sekä ilmoitetut annosteluohjeet, jotka on esitetty yksityiskohtaisesti

valmisteyhteenvedossa (*"tabletti nielaistaan kokonaisuena veden kanssa ennen aterialla"*). Yhteisvaikutuksia ruoan kanssa koskevan tutkimuksen tuloksia, biologisen samanarvoisuuden osoittamista paaston jälkeen (suositeltu annostustapa) sekä laajamittaisia *in vitro* -liukenemistietoja (suunniteltu jäljittelemään ruoansulatuskanavan olosuhteita ruokailun jälkeen) pidettiin riittävinä sen poissulkemiseksi, että valmisteiden koostumuksessa olisi eroja enteropäällysteen eheyden ja dose dumping -riskin osalta.

Alkuperäiset biologista samanarvoisuutta tarkastelevat tutkimukset

Hakija esitti tulokset kahdesta biologista samanarvoisuutta käsittelevästä tutkimuksesta, joissa terveille vapaaehtoisille oli annettu 40 mg:n kerta-annos: **PAN-2006/007** (paastotutkimus), **PAN-2006/006** ("ilman paastoa" -tutkimus). Nämä tutkimukset olivat sokkoutettuja, avoimia, satunnaistettuja hoitajaksoja käsitteleviä biologisen samanarvoisuuden tutkimuksia, joihin oli osallistunut terveitä vapaaehtoisia. Tutkimuksissa otettiin huomioon tämänhetkiset ohjeet ja pantoprantsolin farmakologiset ominaisuudet, pidentynyt T-max-arvo, kasvanut vaihtelu (etenkin Cmax-arvo) sekä muuttumaton puoliintumisaika "ilman paastoa" -olosuhteissa.

Yhteisvaikutuksia ruoan kanssa tarkastelleen tutkimuksen vieraita havaintoja koskevan protokollan määrittämissä perusteilla pilottiaineistoon, jossa mahdolliset poissulkuperusteet määritettiin seuraavasti:

- Vieraiden havaintojen määrä testattavassa valmisteessa ei saa olla suurempi kuin viitearvo +20 prosenttia (pyöristettynä lähimpään kokonaislukuun).
- Havaintoa pidetään vieraana, mikäli vähintään yksi seuraavista ehdoista täyttyy:
 - lääkevalmiste ei ole imeytynyt ollenkaan tai lähes ollenkaan (AUClast-arvo on alle 10 prosenttia vastaavan valmisteen keskimääräisistä arvoista)
 - T-max on > 12 h.

Hakija osoitti, että vieraiden havaintojen "ennalta määrittäminen" oli yhdenmukaista biologisen samanarvoisuuden tutkimusta koskevien tämänhetkisten ohjeiden (CPMP/EWP/QWP/1401/98 ja EMEA/CHMP/EWP/40326/2006) kanssa.

Vieraita havaintoja ennakoitiin ilmenevän molemmissa tutkimusryhmissä (testattavan valmisteen ryhmä ja alkuperäisvalmisteen ryhmä) "ilman paastoa" -tutkimuksessa.

Lääkevalmistekomitea totesi, että tulokset olivat yhdenmukaisia saatavilla olevan, pantoprantsolinvalmisteiden yhteisvaikutusta ruoan kanssa käsittelevän julkaistun tutkimuskirjallisuuden kanssa. Kirjallisuudesta käy ilmi, että imeytymisen viivästyminen on mahdollista ja vaihtelu kasvanutta.

Analyysimenetelmät ja farmakokineettiset muuttujat

Hakija toimitti tutkimusten analyysiraportit. Analyysissä käytettiin vakioperusteita biologisen samanarvoisuuden osalta, esimerkiksi 90 prosentin luottamusväliä AUC-arvossa, ja Cmax-arvojen oli oltava hyväksytyin vaihteluvälin 80,00–120,00 sisällä.

Hakija esitti useita kirjallisuusviitteitä pantoprantsolin farmakokineettisen vaihtelun tueksi.

A. J. Coupen *et al.* (1991) mukaan ruoka voi viivästyttää mahalaukun tyhjenemistä jopa 10–11 tuntia, mikä voi vaikuttaa suun kautta otettavien lääkkeiden imeytymisen ajoitukseen. Tiedetään, että pantoprantsolin imeytyminen voi viivästyä ja että sen farmakokineettinen vaihtelu kasvaa joillakin ihmisillä aterian kanssa otettaessa, vaikka tällä ei katsota olevan vaikutusta imeytymisen määrään [AUC] (*Radhofer-Welte 1999 sekä Fitton ja Wiseman sekä Andersson 1996*). Lisäksi FDA on julkaissut alkuperäisvalmisteen eli Protonix 20 mg ja Protonix 40 mg -valmisteiden hyväksymisyhteenvedossa tietoja T-max-ajan pitenemisestä 1–4 tunnista paasto-olosuhteissa 5–12 tuntiin (minkä katsotaan johtuvan viivästyneestä imeytymisestä aterian kanssa otettuna) [*US FDA Summary of Approval Protonix 20 mg and Protonix 40 mg*].

On osoitettu, että pantoprantsolin imeytymisen viivästyminen vaikutus lääkevalmisteen tehokkuuden osalta on yksittäisillä potilailla merkityksellistä AUC-arvon kannalta, mutta ei C-max-arvon kannalta, koska AUC-arvo korreloi happosalpauksen määrän kanssa [*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*].

Tämänkaltaista kineettistä muuttumista esiintyy pantoprantsolin osalta säännöllisesti, ja se on myös peruste sille, miksi EU:n pantoprantsolituotteiden valmisteyhteenvedossa lukee näin: *"Tabletti nielaistaan kokonaisuena veden kanssa ennen aterialla."*

Näytteenotto-ohjelma

Eurooppalaisissa ohjeissa määrätään perusteet biologista hyötyosuutta ja samanarvoisuutta koskevien tutkimusten rakenteelle (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Suunnitellun näytteenotto-ohjelman tulisi tarjota asianmukainen arvio C_{max}-arvosta, ja sen tulisi kattaa myös plasmapitoisuuden aikakäyrä riittävässä määrin, jotta imeytymisen määrästä saadaan luotettava arvio.

Periaatteessa tämä peruste täyttyy, jos mittauksista johdettu AUC-arvo on vähintään 80 prosenttia äärettömyyteen ekstrapoloidusta AUC-arvosta. Jos terminaalista puoliintumisajasta tarvitaan luotettava arvio, se on laskettava keräämällä vähintään kolme tai neljä näytettä terminaalisen log-linearisen vaiheen aikana.

Sen perusteella, että terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on noin tunti, kolminkertaista puoliintumisaikaa pidettiin riittävänä kattamaan lääkevalmisteen 83 prosentin eliminaatio, ja viisinkertaisen puoliintumisajan katsottiin riittävän lähes täydelliseen eliminaatioon. Vastaavasti 15 tunnin jakso katsottiin sopivaksi määrittämään vähintään 80 prosenttia kokonais-AUC-arvosta, kuten ohjeissa suositellaan.

Kyseessä olevan tutkimuksen osalta hakija määrittäi näytteenotto-ohjelman ottaen huomioon käytettävissä olevissa kirjallisuusviitteissä olevat tiedot, jotka pääsääntöisesti tukivat sitä, että mahan tyhjennysajan vaihteluväli on alle 1 h – noin 5 h, kun ravintoa on nautittu eri määriä.

Pääanalyysin tulosten perusteella hakija arvioi sen todennäköisyyttä, että valmisteen eivätkä biologisesti samanarvoisia. Todennäköisyys osoittautui olevan alle yksi prosentti C_{max}-arvon ja 0,02 prosenttia AUC_{last}-arvon osalta.

Tutkimustulosten perusteella lääkevalmistekomitea päätti, että farmakokineettisen mekanismin eroavuus testattavan valmisteen ja alkuperäisvalmisteen välillä on erittäin epätodennäköistä, koska biologinen samanarvoisuus oli osoitettu selvästi sekä pääanalyyseissä että toissijaisissa analyyseissä (koko analyysi sekä mitattavat arvot).

Vahvistava farmakokineettinen tutkimus (tutkimuksen koodi: 2009-2106)

Hakija esitti tulokset myös vahvistavasta, paasto-olosuhteissa tehdystä tutkimuksessa, jossa lopullinen näytteenottoaika oli ollut 30 tuntia. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli testata ruoan vaikutusta kahden pantopratsolivalmisteen kinetiikkaan ja niiden vakauteen/hajoamiseen, sekä dose dumping -ilmiön esiintymättömyyttä. Lisäksi tarkoitus oli sulkea valmisteen väliset eroavaisuudet pois.

Tutkimus tehtiin paasto-olosuhteissa. Koehenkilöille tarjottiin hyvin rasva- ja kaloripitoinen aamiaisen 30 minuuttia ennen lääkkeen antamista. Näytteet varastoitettiin välittömästi -25 °C:n lämpötilaan ja kuljetettiin analyysilaboratorioon. Lääkkeen jakso kesti seitsemän päivää.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että lääke annettiin riittävän pian (30 minuuttia) aamiaisen jälkeen.

Näytteenottoaikoja jatkettiin havaintojakson loppuun asti, mikä vaikutti asianmukaiselta ottaen huomioon edellisen tutkimuksen heikkoudet. Havaintojakso, joka kesti 30 tuntia, oli pidempi kuin pantopratsolitutkimuksia koskeva vähimmäisvaatimus, joka on 24 tuntia. Lääkkeen jakso oli riittävän pitkä ottaen huomioon yhdisteen lyhyen puoliintumisajan.

Lääkevalmistekomitea päätti, että tutkimuksen kokonaisrakenne oli hyväksyttävä.

Koska edellisissä biologista samanarvoisuutta tarkastelleissa tutkimuksissa ja vahvistavassa tutkimuksessa käytettiin eri lääke-eriä, hakija esitti vertailevia liukenemistutkimuksia, joiden pH-arvot olivat 6 ja 6,8 eri lääke-erissä. Tutkimuksissa osoitettiin, että näitä kahta pH-arvoa käyttäen liukeneminen oli samanlaista.

Tutkitut populaatiot

Hakija esitteli vahvistavaan tutkimukseen valitun populaation. Tutkimuksen kannalta merkittäviä sairauksia sairastavat koehenkilöt suljettiin tutkimuksesta pois käyttäen yleisiä terveitä vapaaehtoisia koskevia valinta- ja poissulkuperusteita.

Lääkevalmistekomitea totesi, että valinta- ja poissulkuperusteiden sekä valittujen koehenkilöiden osalta protokollasta poikkeamisten lukumäärä ja tapa voitiin hyväksyä.

Paastotutkimuksessa ja ”ilman paastoa” -tutkimuksessa käytetyt analyysimenetelmät

Analyysimenetelmien asiakirjat sisältävät analyysiraportin ja uudelleenvalidointiraportin. Lääkevalmistekomitea päätti, että kokonaisuutena analyysiasiakirjat olivat hyväksyttävissä, mutta komitea piti lääkevalmisteen pitkäaikaisesta vakautta edelleen merkittävänä ongelmana ja pyysi hakijaa toimittamaan aineistoa pitkäaikaisesta vakaudesta vastauksessaan selvittämättömiä seikkoja koskevan luettelon kysymyksiin.

Farmakokineettiset muuttujat

Primaarianalyysi tehtiin AUClast- ja Cmax-arvoista käyttäen log-transformoituja kertoimia ja 90 prosentin luottamusvälejä (CI). Analyyseissa käytettiin vakioperusteita biologisen samanarvoisuuden osalta, esimerkiksi 90 prosentin luottamusväliä AUC-arvossa, ja Cmax-kertoimien oli oltava hyväksytyin vaihteluvälin 0,80–1,25sisällä.

”Testi yli viitearvon” -keskiarvoksi laskettiin 85,6; 90 prosentin luottamusvälit olivat 77,6–95,6 prosenttia. Hakija totesi, että tietyissä tilanteissa pantopratsolin osalta voidaan hyväksyä suurempi väli (75–133 prosenttia) Cmaxille, ”mikäli perusteltua ja mikäli se liittyy turvallisuus- tai tehokkuusseikkoihin toiseen valmisteeseen vaihtaneilla potilailla”. Biologisessa samanarvoisuudessa suurempaa hyväksymisväliä (75–133 prosenttia) voidaan pitää perusteltuna, koska pantopratsolissa on havaittu suurta vaihtelua ”ilman paastoa” -olosuhteissa.

Hakija perusteli pantopratsolin **suuresti vaihtelevaa farmakokinetiikkaa** aterian nauttimisen jälkeen viittaamalla biofarmaseuttiseen luokittelujärjestelmään (BCS). Sen mukaan pantopratsoli luokitellaan väliaikaisesti BCS-luokkaan III, eli hyvin liukeneviin ja hyvin läpäiseviin lääkeaineisiin. *Fleisher et al., 1996, ja de Campos et al., 2007*, kuvaavat BCS-järjestelmän luokan III lääkeaineiden olevan farmakokinetiikaltaan hyvin vaihtelevia, jos niitä otetaan aterian yhteydessä, koska lääkeaineen imeytyminen heikentyy yksinkertaisesti fyysisten esteiden vuoksi. Yksittäisten potilaiden osalta osoitettiin, että AUC, mutta ei Cmax, korreloi happosalpauksen määrän kanssa. Sen taas tiedetään korreloivan haponeritykseen liittyvien sairauksien paranemisen kanssa. Plasman huippupitoisuuden ja protonipumpun estäjien aiheuttaman suurimman mahdollisen happosalpauksen välillä ei ole ajallista yhteyttä [*Hatlebakk, 1996*].

Lääkevalmistekomitea totesi, että Cmaxin ilmoitetun luottamusvälin suurentamista ei ollut määritetty tutkimusprotokollassa etukäteen. Määritetyt parametrit, käytetyt analyysimenetelmät ja onnistumisperusteet vaikuttavat olevan vakioita, joten ne katsottiin hyväksyttäväksi. Lääkevalmistekomitea pyysi hakijaa kuitenkin selvittämään sitä, miksi tutkimusraportissa ei pystytty osoittamaan biologista samanarvoisuutta Cmax-parametrin osalta.

Hakija vastasi, että pantopratsoliin voidaan soveltaa vähemmän tiukkoja vaatimuksia. Hakija toimitti raportin pantopratsolin viivästyneen imeytymisen odotetusta kliinisestä merkityksestä, jota oli tarkkailtu tutkimuksessa 2009-2106. Asiantuntijaraportin ensimmäisessä osassa esitetään pantopratsolin farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan perusasiat: pantopratsolin jo tiedossa olevat ominaisuudet eli 77 prosentin biologinen hyötöosuus, vain kohtalainen viive imeytymisessä, kasvanut vaihtelu, mutta aterian kanssa otettuna muuttumaton imeytymisen aste ja laajuus. Asiantuntija viittasi kahteen uudempaan tutkimukseen (De Campos DR et al.: *Drug Res* 2007; Filipe A et al.: *Drug Res* 2008; sekä Mendes: *Drug Res* 2008), jotka osoittivat, että pantopratsolin ottaminen ruoan kanssa saattaa pienentää Cmax- ja AUC-arvoja sekä viivästyttää imeytymistä merkittävässä määrin.

Asiantuntija viittasi tutkimuksen 2009-2106 tuloksiin ja esitti johtopäätöksensä, että dose dumping -vaikutusta ei ollut, että erityistä ehkäisevän tai vähentävän vaikutuksen aloituksen havaittiin viivästyneen ensimmäiseen annokseen nähden ja että sen jälkeisillä annoksilla oli vähäinen vaikutus happosalpaukseen. Lääkevalmistekomitea totesi, että testattavan valmisteen ja alkuperäisvalmisteen välisellä Cmax-arvon erolla ei ole kliinistä merkitystä. Lääkevalmistekomitea katsoi, että molemmat valmisteet ovat samankaltaisia ja hoidollisesti samanarvoisia, ja että riskiä potilaiden kliinisen hoidon kannalta ei ole.

Turvallisuustutkimuksen tulokset

Tutkimuksen aikana ilmoitettiin 80 haittavaikutustapahtumaa. Kaikki haittavaikutukset olivat lieviä ja jotkin niistä liittyivät mahdollisesti tutkimuslääkitykseen. Yhteensä 11 potilaan laboratoriookokeiden tuloksissa oli poikkeavuuksia tutkimuksen jälkeisissä laboratorioarvioinneissa. Kaikki muut paitsi yksi oli luokiteltu ei kliinistä merkitystä -luokkaan tai niille oli löytynyt selitys hakijan tekemässä seurantatutkimuksessa.

Tutkimuksen aikana ei ilmennyt kuolemantapauksia eikä vakavia tai muita merkittäviä haittavaikutustapahtumia.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että toimitettujen tietojen perusteella syytä turvallisuuteen liittyvään huoleen ei ole.

Valmisteiden välisen eroavuuden puuttuminen

Johdanto tutkimukseen PAN-2006-006, yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Hakija esitti tutkimuksen PAN-2006-006 plasmanäytteistä tehdyn pääanalyysin, josta oli jätetyt pois vieraat havainnot, sekä koko otoksesta kaikkine tapauksineen tehdyn analyysin. Lisäksi hakijan vastauksessaan esittämät ja erittelemät tiedot *in vitro* -gastroresistenssistä ja *in vitro* -liukenemisestä tukevat biologiseen samanarvoisuuteen viittaavaa johtopäätöstä.

Pääanalyysi

Pääanalyysina esitettiin protokollassa etukäteen määritettyjen perusteiden mukaan tehty tilastollinen analyysi. Pääanalyysia varten vieraiksi havainnoiksi määritetyistä havainnoista koostuva aineisto jätettiin pois analyysiin mukaan otetusta aineistosta. Tilastollisissa analyysissa ei ole käytetty ekstrapolointia tai imputointia.

Toissijainen analyysi

Toissijaisena analyysina esitettiin kaikkia vapaaehtoisia koehenkilöitä koskevan arviointikelpoisen kokonaisaineiston analyysi. Analyysissa käytettiin kaikkia käytettävissä olevia tietoja, joita ei imputoitu tai ekstrapoloitu.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi kaikki tapaukset sisältävän kokonaisotoksen analyysin ja päätti, että molempia tutkittuja valmisteita voidaan pitää biologisesti samanarvoisina.

Vahvistava tutkimus yhteisvaikutuksesta ruoan kanssa 2009-2106

Tässä tutkimuksessa AUC täytti biologisen samanarvoisuuden edellyttämän hyväksymisvälin (80–125).

C_{max}-arvon osalta luottamusväli on 77,6–95,6 prosenttia, joka on hieman alle hyväksymisvälin (80–125), mutta yksilöiden välinen vaihtelevuus (2 jaksoa, 2 sekvenssiä -rakenne) on yli 30 prosenttia (36 prosenttia), mikä vastaa pantopratsolista kirjallisuudessa esitettyjä tietoja.

Ilmoitettujen tietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteilla ei ollut kliinisesti merkittävää eroa.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi selvittämättömiä seikkoja koskevan luettelon, jonka myötä hakijaa pyydettiin selvittämään edelleen ratkaisemattomia asioita.

Pääasiallinen huolenaihe – luettelo selvittämättömistä seikoista – kysymys nro 1: Hakijaa pyydettiin toimittamaan aineistoa jäädytetyn plasman pitkäaikaisesta vakaudesta, jotta laboratorioarviointien tarkkuus voitaisiin katsoa riittävästi osoitetuksi.

Hakija toimitti ylimääräisen validaatiotutkimuksen. Se sisälsi pyydetty tiedot ihmisen plasmanäytteiden pitkäaikaisesta vakaudesta sekä varastoitujen liuosten pitkäaikaisesta vakaudesta (749 päivää -25 °C:n lämpötilassa) sekä näytteensyöttäjän vakaudesta (122,5 tuntia 5 °C:n lämpötilassa).

Kaikkien testien tulokset olivat hyväksyttäviä; vain pieniä poikkeamia ilmeni. Pitkäaikaisen vakauden osalta pantopratsolin sisällön havaittiin vähenevän 6–8 prosenttia nimellisisällöstä, mitä pidettiin hyväksyttävänä. Ihmisiltä otettujen näytteiden pitkäaikaisesta vakaudesta esitettiin yksityiskohtaiset tulokset.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että hakija on noudattanut vastauspyyntöä ja toimittanut pyydetty tiedot sekä muita tietoja pantopratsolin vakaudesta erilaisissa olosuhteissa. Kaikkien testien tulokset osoittautuivat hyväksyttäväksi. Lääkevalmistekomitea totesi tämän asian olevan ratkaistu.

Muita huolenaiheita / selvittämättömiä seikkoja koskevan luettelon kysymys nro 1: Hakijaa oli pyydetty selvittämään uudessa biologista samanarvoisuutta käsittelevässä tutkimuksessa käytetyn viitevalmisteen alkuperää ja nimeä.

Hakija ilmoitti, että kaikissa biologista samanarvoisuutta käsittelevissä tutkimuksissa käytetty viitotuote oli Pantecta, jota myydään Espanjassa. Pan 2006-006- ja Pan 2006-007 -tutkimuksissa valmistaja oli Altana ja 2009-2106-tutkimuksessa Nycomed. Valmistajan nimenmuutoksen syynä oli yrityksen myynti. Hakija toimitti myös viitetuotteen potilasohjeen.

Lääkevalmistekomitea piti hakijan vastausta hyväksyttävänä. Alkuperäistuotetta koskevat tiedot katsotaan riittävässä määrin selvitettyiksi.

Luettelo selvittämättömistä seikoista – kysymys nro 2: Hakijaa oli pyydetty ilmoittamaan testattavan tuotteen uudessa biologista samanarvoisuutta käsittelevässä tutkimuksessa käytetyn lääkevalmiste-erän koko.

Hakijan edellinen vastaus kattoi myös tämän kohdan. Lisäksi testattavasta valmisteesta ja viitevalmisteesta toimitettiin analyysitodistus, joka osoitti, että kaikki tulokset ovat määritysten mukaisia.

Lääkevalmistekomitea totesi tämän asian olevan ratkaistu.

Luettelo selvittämättömistä seikoista – kysymys nro 3: Hakijaa oli pyydetty toimittamaan lisää farmakokineettisiä analyyseja testattavasta valmisteesta ja viitevalmisteesta uudesta biologista samanarvoisuutta käsittelevästä tutkimuksesta viiveaikojen ja ekstrapoloidun AUC-arvon prosenttiosuuden osalta.

Hakija toimitti arvioinnin viiveajoista ja ekstrapoloidun AUC-arvon prosentteista. Lisäksi hakija toimitti aineistoa tutkimuksen 2009-2106 farmakokineettisistä parametreista. Hakija osoitti, että niiden potilaiden määrä, joita ekstrapoloidun AUC-arvon prosenttiosuus koski, oli hyvin pieni ja vaihtelu kyseisissä parametreissa oli hyvin suurta.

Lääkevalmistekomitea päätti, että ekstrapoloidun AUC-arvon prosenttiosuuden arviointi osoitti, että näytteenottojakso ja näytteenottoajat olivat olleet täysin asianmukaiset. Viiveaikojen arviointi osoitti kliinisesti merkityksettömiä eroja pantopratsolin imeytymisen viivästyttämisessä näiden kahden valmisteen osalta.

Kumpaakin tulosta pidettiin täysin hyväksyttävänä.

MYÖNTEISEN LAUSUNNON PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

lääkevalmistekomitea piti tutkimuksen rakennetta koskevia perusteluja hyväksyttävänä seuraavien seikkojen osalta:

- näytteenotto-ohjelma,
- vieraiden havaintojen ennaltamäärittäminen,
- vahvistavan tutkimuksen tulokset, liukenemiskoe sekä jäädytetyn plasman pitkäaikaista vakautta koskevan tutkimuksen tulos,

lääkevalmistekomitea katsoo, että testatun valmisteeseen ja alkuperäisvalmisteeseen välinen biologinen samanarvoisuus on osoitettu myös ”ilman paastoa” -olosuhteissa.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntilupien myöntämistä liitteessä IV esitettyjen ehtojen mukaisesti. Voimassa oleva valmisteyhteenvedo, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste ovat koordinaatioryhmämenettelyn aikana – kuten liitteessä III on mainittu – laadittuja lopullisia versioita Pantoprazole Bluefishin ja sen rinnakkaisnimien (katso liite I) osalta.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Voimassa oleva valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste ovat koordinaatioryhmämenettelyn aikana laadittuja lopullisia versioita.

LIITE IV
MYYNTELUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT EHDOT

Hakija on sitoutunut ajantasaistamaan valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen meneillään olevan, direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen valmisteyhteenvedon yhtenäistämismenettelyn mukaisesti viitevalmiste Protiumin ja sen rinnakkaisnimien osalta.