

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMÁ, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓDOK, KÉRELMEZŐ A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u> <u>EU/EEA</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett</u> <u>megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Ausztria	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Svédország	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg and 40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Dánia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Svédország	Pantoprazole Bluefish	20 mg and 40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Finnország	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Svédország	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero- tabletter	20 mg and 40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Svédország	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg and 40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Németország	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Svédország	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg and 40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Magyarország	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Svédország	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv- ellenálló tablettá	20 mg and 40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Írország	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Svédország	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistant tablet	20 mg and 40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Olaszország	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Svédország	Pantoprazolo Bluefish	20 mg and 40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás

<u>Tagállam EU/EEA</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Hollandia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Svédország	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresidente- tabletten	20 mg and 40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Norvégia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Svédország	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg and 40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Lengyelország	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Svédország	Pantoprazole Bluefish	20 mg and 40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Portugália	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Svédország	Pantoprazole Bluefish	20 mg and 40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Spanyolország	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Svédország	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro- resistentes	20 mg and 40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Svédország	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Svédország	Pantoprazole Bluefish	20 mg and 40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK, VALAMINT A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A PANTOPRAZOLE BLUEFISH ÉS KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A pantoprazol egy protonpumpagátló, amely a savtúltermeléssel járó gyomor-bélrendszeri betegségek, úgymint gyomor- és nyombélfekély kezelésére, a refluxoesophagitis kezelésére és kiújulásának megelőzésére, nem erozív gastroesophagealis reflux betegség kezelésére, nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek által okozott fekélyek megelőzésére, Zollinger-Ellison-szindróma kezelésére, valamint a *H. pylori* eradikációjára javallt.

A Pantoprazole Bluefish-re vonatkozó kérelemmel kapcsolatos decentralizált eljárásban a referencia tagállam az Egyesült Királyság volt, míg az érintett tagállamok a: Cseh Köztársaság, Németország, Lengyelország és a Szlovák Köztársaság voltak. A biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos vizsgálatokban használt originális gyógyszer a spanyolországi Altana Pharma AG által kifejlesztett Pantecta 40 mg készítmény volt.

A decentralizált eljárás során az egyik érintett tagállam komoly kifogásokat emelt az originális készítménnyel étkezés után fennálló biológiai egyenértékűséggel kapcsolatban. Ezért az alábbi, potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázattal kapcsolatos aggályt terjesztették a CHMP elé: a PAN 2006/006 (étkezés utáni alkalmazásra vonatkozó biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos) vizsgálat nem értékelte kielégítően a vizsgálati készítmény tulajdonságait táplálék elfogyasztásával összefüggésben, ezért a vizsgálati és referenciakészítmény közötti különbség lehetőségét nem zárták ki kielégítően. Úgy találták, hogy a vizsgálat elrendezése az alábbiak tekintetében nem megfelelő:

- mintavételi időpontok (legalább 24 órának kellett volna lennie)
- a kiugró értékeket mutató vizsgálati alanyokra, és ezek későbbi kizárására vonatkozó előírások a vizsgálati tervben.

A CHMP egy kérdéslistát és a megoldatlan kérdések egy további listáját juttatta el a kérelmezőnek az originális készítménnyel étkezés után fennálló biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos kérdésekről.

Az elfogadott kérdéslistában a CHMP felkérte a kérelmezőt, hogy az alábbi fő szempontokra tekintettel vitassa meg az étkezés után fennálló biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos vizsgálat elrendezését és eredményeit:

- A vizsgálat elrendezésének indoklása, különös tekintettel a 15 órás mintavételi ütemezésre, és annak elméleti hátterére, hogy a betegek kis hányadánál az étellel bevett pantoprazol jól ismert és várt késleltetett felszívódása alapján előre meghatározták a kiugró értékeket mutató betegeket – ez utóbbit az aktuális iránymutatásokra hivatkozva kell tárgyalni, továbbá olyan szempontból is, hogy az értékelhető adatok alkalmasak-e arra, hogy az étkezés utáni alkalmazás esetében kizárják a készítménybeli különbséget.
- A vizsgálatból származó adatok elemzésének eredményei, valamint az, hogy a kérelmező szerint ezek az étkezés utáni alkalmazás esetében miért zárják ki a készítménybeli különbséget.
- A gyomorban étkezés után kialakuló környezetet utánzó további oldódási vizsgálat eredményei, és ezen adatok, valamint a lehetséges klinikai jelentőség/alkalmazhatóság megvitatásával együtt kapott további bizonyítékok.

Mivel bizonyos fokú átfedés volt a kérdés első két része [(i) és (ii)] között, a kérelmező ezekre összevont választ adott. A harmadik részre (iii) adott választ külön nyújtották be. A kérelmező a válasz részeként benyújtotta a megerősítő biológiai egyenértékűségi vizsgálat (2009-2106) eredményeit is, amelyben a mintavételi idő felső határa 30 óra volt.

A Pantoprazole Bluefish-sel kapcsolatos kérelem alapja a javasolt generikus készítmény és az originális készítmény (Pantecta 40 mg, gyártó: Altana Pharma AG, Spanyolország) biológiai egyenértékűségének megállapítása. A Bluefish Pharmaceuticals AB két biológiai egyenértékűségi vizsgálatot nyújtott be, amelyekben a javasolt 40 mg-os hatásereőségű készítményt hasonlították össze a Pantecta 40 mg-os, gyomorsavval szemben ellenálló tablettá referenciakészítménnyel; az egyik vizsgálatot éhgyomri állapotban [PAN-2006/007], míg a másikat étkezés után [PAN-2006/006] végezték.

A kérelmező úgy vélte, hogy mindkét biológiai egyenértékűségi vizsgálat megtervezésekor figyelembe vették a jelenleg is érvényes biológiai egyenértékűségi vizsgálatokra vonatkozó iránymutatásokat (CPMP/EWP/QWP/1401/98), a pantoprazol ismert farmakokinetikai jellemzőit, valamint az alkalmazással kapcsolatban az alkalmazási előírásban részletezett utasításokat („étkezés előtt, vízzel, egészben kell lenyelni”). Az ételmiszer-kölcsönhatásokkal kapcsolatos vizsgálatok eredményei, valamint az éhgyomri állapotban (azaz a javasolt adagolási módszer szerinti) bizonyított biológiai egyenértékűség, továbbá a kiterjedt *in vitro* oldódási adatok (amelyek esetében a gyomorban étkezést követően kialakuló környezetet utánozták) alapján úgy ítélték meg, hogy a bélben oldódó bevonat épsége tekintetében a készítménybeli különbséget, illetve a nagy mennyiségű hatóanyag hirtelen, nem tervezett felszabadulásának (dózisdumping) kockázatát megfelelően ki lehet zárni.

Az első biológiai egyenértékűségi vizsgálatok

A kérelmező két biológiai egyenértékűségi vizsgálat eredményeit mutatta be, amelyeket egészséges önkéntesek bevonásával, egyszeri, 40 mg-os adag szájon át történő beadásával végeztek: **PAN-2006/007** (éhgyomri vizsgálat), **PAN-2006/006** (étkezés utáni vizsgálat). Ezek a vizsgálatok az alábbi jellemzőkkel bírtak: keresztezett, nyílt, randomizált kezelési sorrendű biológiai egyenértékűségi vizsgálatok, amelyeket egészséges önkénteseknél végeztek; figyelembe véve a jelenlegi iránymutatásokat és a pantoprazol farmakológiai jellemzőit, azaz az elnyújtott T_{max} -ot, a megnövekedett változékonyságot (különösen a C_{max} tekintetében) és a változatlan felezési időt étkezés utáni alkalmazásban.

Az ételmiszer-kölcsönhatással kapcsolatos vizsgálatban a vizsgálati terv olyan kritériumokat határoz meg a kiugró értékekre a kísérleti adatok alapján, amelyek a következők szerint határozták meg a lehetséges kizárást:

- A kiugró értékeket mutató esetek aránya a vizsgálati készítmény esetében nem lehet magasabb, mint a referenciakészítménnyel kapott értékek +20% (a legközelebbi egész számra kerekítve).
- Az eset kiugrónak minősül, ha az alábbiak közül legalább az egyik feltétel teljesül:
 - A gyógyszer felszívódása teljes vagy közel teljes mértékben elmarad (az AUC_{last} értéke kevesebb, mint a megfelelő készítményre vonatkozó középértékek 10%-a)
 - Ha a $T_{max} > 12$ óra

A kérelmező rámutatott, hogy a kiugró értékek előzetes meghatározása összhangban áll a biológiai egyenértékűség vizsgálatára vonatkozó jelenlegi iránymutatással (CPMP/EWP/QWP/1401/98 és EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

A várakozások szerint az étkezés utáni vizsgálat során mindkét vizsgálati csoportban (a vizsgálati és az originális készítménnyel kezelt csoportban) előfordulnak majd kiugró értékek.

A CHMP megállapította, hogy az eredmények egybevágtak a pantoprazol-készítmények ételmiszer-kölcsönhatására vonatkozóan közölt elérhető információval, amely leírja a potenciálisan elhúzódozó felszívódást és a megnövekedett változékonyságot.

Analitikai módszerek és farmakokinetikai változók

A kérelmező analitikai jelentéseket nyújtott be a vizsgálatokkal kapcsolatban. A biológiai egyenértékűsége vonatkozó szabványos kritériumokat alkalmazták, azaz a C_{max}/AUC hányadosok 90%-os konfidencia-intervallumának (KI) a 80,00-125,00 közötti elfogadott tartományban kell lennie.

A kérelmező számos irodalmi hivatkozást ismertetett a pantoprazol farmakokinetikai változékonyságának igazolására.

Coupe A.J. és mtsai (1991) szerint a táplálék akár 10–11 órával is késleltetheti a gyomorürülést, és így befolyásolhatja a szájon át alkalmazott gyógyszerek felszívódási idejét. A pantoprazolról szintén ismert, hogy bizonyos egyéneknél étellel együtt bevéve a felszívódása elhúzódozhat, és növekedhet a farmakokinetikai változékonysága is, bár általában úgy tartják, hogy a felszívódás mértékét [AUC] ez nem befolyásolja (*Radhofer-Welte, 1999, illetve Fitton és Wiseman, valamint Andersson, 1996*). Ezenfelül a Protonix 20 és 40 mg-os originális készítményekre vonatkozóan az FDA által közzétett engedélyezési összefoglaló megnövekedett T_{max} -értékekről számol be, amelyek az éhgyomri 1–4 órától (a táplálékkal történő elhúzódozó felszívódás következtében) 5–12 órára növekedtek [*Amerikai Egyesült Államok FDA, a Protonix 20 mg és Protonix 40 mg engedélyezési összefoglalója*].

Igazolást nyert, hogy az említett készletetésnek a pantoprazol felszívódására gyakorolt hatása a szer hatásossága szempontjából csak az AUC tekintetében jelentős, de a C_{max} -értékekkel kapcsolatban nem, mivel a savtermelés csökkenésének mértékével az AUC korrelál (Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997). A kinetika ilyen megváltozása gyakori a pantoprazol esetében, és ez képezi az alapját annak, hogy az EU-ban a pantoprazolkészítmények alkalmazási előírása a következő szöveget tartalmazza: „Étkezés előtt, vízzel, egészben kell lenyelni.”

A mintavétel ütemezése

Az európai iránymutatások megállapítják a biológia hasznosulással és biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos vizsgálatok elrendezésének kritériumait (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Ennek megfelelően a mintavétel tervezett ütemezésének lehetővé kell tennie a C_{max} megfelelő becslését, továbbá a felszívódás mértékének megbízható becsléséhez a mintavételeknek kielégítően le kell fedniük a plazmakoncentráció időgörbéjét.

Ezt általánosságban véve úgy lehet elérni, ha a mérésekből származtatott AUC a végtelenre extrapolált AUC legalább 80%-a. Amennyiben a terminális felezési idő megbízható becslése szükséges, akkor ezt úgy kell elvégezni, hogy legalább 3–4 mintát vesznek a terminális loglineáris szakasz során.

Körülbelül 1 órás terminális eliminációs felezési időt alapul véve a felezési idő háromszorosát tartották elégségesnek a szer 83%-os eliminációjához, míg a felezési idő ötszörösét tekintették szükségesnek a szer közel teljes eliminációjához. Következésképpen 15 órás periódust tartottak alkalmasnak a teljes AUC legalább 80%-ának meghatározásához, az iránymutatásokban ajánlottaknak megfelelően.

A kérelmező az elvégzett vizsgálatban a mintavétel ütemezését az elérhető közzétett irodalomban szereplő általános információ figyelembevételével határozta meg, amely általánosságban, különböző mennyiségű táplálék fogyasztása esetén a gyomor ürülési idejeként egy kevesebb mint 1 órától körülbelül 5 óráig terjedő időintervallumot támasztott alá.

A fő elemzés eredményeinek birtokában a kérelmező értékelte a biológiai egyenértékűség hiányának valószínűségét, és ez az eredmények szerint a C_{max} esetében kevesebb mint 1%, míg az AUC_{last} esetében 0,02%.

A vizsgálati eredmények alapján a CHMP arra a megállapításra jutott, hogy rendkívül valószínűtlen, hogy a vizsgálati és az originális készítmény farmakokinetikai mechanizmusában különbség áll fenn, mivel a biológiai egyenértékűség egyértelműen igazolást nyert a fő és a másodlagos elemzésben (mérhető értékekkel végzett teljes elemzésben) is.

Megerősítő farmakokinetikai vizsgálat (vizsgálat kódja: 2009-2106)

A kérelmező ismertette egy további, étkezés után végzett megerősítő vizsgálat eredményeit, amelynél az utolsó mintavételi időpont a 30. óránál volt. E vizsgálat célja az volt, hogy tanulmányozza az étel által a két pantoprazolkészítmény kinetikájára, azok stabilitására/lebomlására gyakorolt hatást, a dózisdömping elmaradását, illetve kizárja a formulálási különbségeket.

A vizsgálat étkezés utáni alkalmazásban történt: a szer beadása előtt 30 perccel magas zsír- és kalóriatartalmú reggeli elfogyasztására került sor. A mintákat azonnal $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolták és az elemzést végző létesítménybe szállították. A kimosódási időszak 7 nap volt.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy a szer bevétele a reggeli után megfelelően rövid idő elteltével (30 perc) történt. A mintavételi időpontokat a megfigyelési időszak végén kiterjesztették, ami a jelek szerint figyelembe vette az előző vizsgálat gyenge pontjait. A 30 órás megfigyelési időszak meghaladta a pantoprazollal kapcsolatos vizsgálatok minimális követelményeként megállapított 24 órát. A kimosódási időszak a vegyület rövid felezési idejét figyelembe véve elegendően hosszú volt.

A CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a vizsgálat elrendezése összességében elfogadható.

Mivel a korábbi biológiai egyenértékűségi vizsgálatok és a megerősítő vizsgálat során különböző gyártási tételeket alkalmaztak, a kérelmező ismertette az említett különböző gyártási tételekre vonatkozóan 6-os, illetve 6,8-es pH-értéken végzett összehasonlító oldódási vizsgálatok eredményeit. E két pH-érték mellett hasonló oldódást igazoltak.

Vizsgált populáció

A kérelmező ismertette a megerősítő vizsgálatba bevont populációt. Az egészséges önkéntesek részvételével végzett vizsgálatokra vonatkozó szokásos beválasztási és kizárási kritériumokat alkalmazták a lényeges betegségben szenvedők kizárása érdekében.

A CHMP megállapította, hogy a beválasztási és kizárási kritériumokat, valamint a beválasztott résztvevőket, a protokolltól való eltérések számát és típusát elfogadhatónak ítélték.

Analitikai módszerek – éhgyomri és étkezés utáni vizsgálatok

Az analitikai módszerek dokumentációja egy analitikai jelentésből és egy újrahitelítési jelentésből állt.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy az analitikai dokumentáció összességében kielégítő, a hosszú távú stabilitás kérdésén azonban komoly kifogásként értékelte, és felkérte a kérelmezőt, hogy a megoldatlan kérdések elfogadott listájára adott válaszában nyújtson be adatokat a hosszú távú stabilitásról.

Farmakokinetikai változók

Az elsődleges elemzést az AUC_{last} - és C_{max} -értékeken végezték, a logaritmikusan transzformált hányadosok és 90%-os konfidencia-intervallumok (KI) alkalmazásával. A biológiai egyenértékűségekre vonatkozó szabványos kritériumokat alkalmazták, azaz a C_{max}/AUC hányadosok 90%-os konfidencia-intervallumának (KI) a 0,80-1,25 közötti elfogadott tartományban kell lennie.

A hányados középértéke – a vizsgált a referenciához képest – a számítások szerint 85,6, a 90%-os konfidencia-intervallum 77,6–95,6%. A kérelmező rámutatott arra, hogy meghatározott helyzetekben, mint például a pantoprazol esetében is, a C_{max} -ra szélesebb intervallum (75–133%) lenne elfogadható „*indokolt esetben, különösen a valamely készítményről egy másikra átállított betegekkel kapcsolatos esetleges biztonsági vagy hatásossági aggályokat mérlegelve*”. A biológiai egyenértékűségekre vonatkozó szélesebb elfogadási intervallumot (75–133%) indokoltnak tekintik meg, mivel a pantoprazolt étkezés után nagymértékben változékonynak találták.

A kérelmező a biológiai gyógyszerészeti osztályozási rendszerre (BCS) hivatkozva igazolta a pantoprazol étel fogyasztása után tapasztalható, **nagymértékben változékonny farmakokinetikai tulajdonságait**. Ennek megfelelően a pantoprazol ideiglenesen III-as BCS osztályú besorolást kapott, azaz nagy oldhatóságú, kis permeabilitású szer. *Fleisher és mtsai. 1996-ban, valamint Campos és mtsai. 2007-ben* leírták, hogy a III-as BCS osztályú szerek nagymértékben változékonny farmakokinetikai természetűek, amennyiben étellel együtt veszik be azokat, mivel a felszívódást egyszerű fizikai akadályok csökkentik. Egyes betegek esetében kimutatták, hogy bár a C_{max} nem, de az AUC korrelál a savtermelés csökkentésének mértékével, amely ismertén összefügg a savval kapcsolatos betegségek gyógyulásával, továbbá azt, hogy nincs időbeli kapcsolat a plazmakoncentrációik csúcserkéje és a savtermelés protonpumpagátlók által előidézett maximális csökkenése között [*Hatlebakk, 1996*].

A CHMP megjegyezte, hogy a C_{max} -ra vonatkozóan közölt konfidencia-intervallum kiterjesztését nem határozták meg prospektív módon a vizsgálati tervben. A meghatározott paraméterek, az elemzéshez használt módszerek és az eredményességi kritériumok szabványosnak tűntek, és azokat elfogadhatónak tartják; a CHMP azonban felkérte a kérelmezőt annak tisztázására, hogy a vizsgálati jelentésben a C_{max} paraméter tekintetében miért nem tudták igazolni a biológiai egyenértékűséget.

A kérelmező azt a választ adta, hogy kevésbé szigorú követelményt lehetne alkalmazni a pantoprazolra, és benyújtott egy jelentést a pantoprazol 2009-2106 jelű vizsgálatban megfigyelt késleltetett felszívódásának várt klinikai jelentőségével kapcsolatban. A szakértői jelentés első része a pantoprazol farmakokinetikájával és farmakodinámiájával kapcsolatos alapvető tényeket ismerteti: a pantoprazol korábban már ismert tulajdonságait, azaz 77%-os biológiai hasznosulását, csak enyhén késleltetett felszívódását, fokozott változékonyságát, ugyanakkor felszívódásának változatlan sebességét és mértékét étellel együtt történő elfogyasztása esetén. A szakértő ezután két újabb vizsgálatra (De Campos DR és mtsai.: Drug Res 2007; Filipe A és mtsai. Drug Res 2008; és Mendes Drug Res 2008) hivatkozott, amelyek feltárták, hogy a

pantoprazol étellel együtt történő adása a C_{max} - és AUC-értékek csökkenését válthatja ki, és kifejezetten késleltetheti a felszívódást.

A szakértő a 2009-2106 számú vizsgálat eredményeire hivatkozott és arra a következtetésre jutott, hogy dózisdömping hatás nem alakult ki, továbbá az első adagnak megfelelő elválasztást gátló hatás késleltetve jelentkezett, és a további adagok kisebb hatást fejtettek ki a savtermelődéssel csökkentésére.

A CHMP megállapította, hogy a vizsgálati és az originális készítmény C_{max} -értékeiben észlelhető különbségnek nincs klinikai jelentősége. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a két készítmény egyenértékű és terápiás egyenértékűséget mutat, és a betegek klinikai kezelésére nézve nem áll fenn kockázat.

Biztonságossággal kapcsolatos eredmények

A vizsgálat során 80 nemkívánatos eseményről számoltak be. Ezek mindegyike enyhe volt, végül néhány eseményt hoztak összefüggésbe a vizsgálati szerrel. Összesen 11 vizsgálati alany esetében észleltek laboratóriumi eltérést a vizsgálat utáni laboratóriumi értékelések során. Egy kivétellel ezeket vagy klinikailag jelentéktelennek minősítették, vagy tisztázásra kerültek a kérelmező által végzett utókövetés során. A vizsgálat során nem történt haláleset, és súlyos vagy más jelentős nemkívánatos esemény sem jelentkezett.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a benyújtott adatok alapján a biztonságossággal kapcsolatban nem állapíthatók meg aggályok.

A formulálási különbség hiánya

Bevezetés a PAN-2006-006 jelű, élelmiszer-kölcsönhatást elemző vizsgálatba

A kérelmező ismertette a PAN-2006/006 számú vizsgálatban a plazmaminták kiugró értékek kizárásával végzett fő elemzésének eredményét, valamint az összes esetet magában foglaló teljes mintakészletet elemzését is. Ezenfelül a gyomorsavval szembeni ellenállóságra és oldódásra vonatkozó, ebben a válaszban ismertetett és tárgyalt *in vitro* adatok alátámasztják a biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos következtetést.

Fő elemzés

Fő elemzésként a vizsgálati tervben megállapított, előre meghatározott kritériumok szerint végzett statisztikai elemzést mutatták be. A fő elemzés elvégzéséhez a kiugró értékeket mutató önkéntesek adatait kizárták az elemzésbe bevont adatkészletből. A statisztikai elemzés során extrapolációt vagy imputációt nem alkalmaztak.

Másodlagos elemzés

Másodlagos elemzésként az összes önkéntes összes értékelhető adatának statisztikai elemzését ismertették. Az összes rendelkezésre álló adatot szerepeltették, imputáció vagy extrapoláció nélkül.

A CHMP tudomásul vette az összes esetet tartalmazó teljes minta elemzését, és arra a következtetésre jutott, hogy a két vizsgált készítmény biológiai egyenértékűnek tekinthető.

Megerősítő élelmiszer-kölcsönhatási vizsgálat – 2009-2106

Ebben a vizsgálatban az AUC a biológiai egyenértékűségre vonatkozóan előírt elfogadási tartományba (80–125) esett. A C_{max} -ra vonatkozó 77,6-95,6%-os konfidencia-intervallum valamelyest az elfogadási tartomány (80–125) alatt marad, de az egyénenként tapasztalható változékonyság (2 időszak, 2 sorozat elrendezés) a pantoprazollal kapcsolatos irodalomban közöltekkel összhangban meghaladja a 30%-ot (36%).

A jelentett adatok figyelembevételével a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy semmilyen klinikailag jelentős formulálási különbség nem áll fenn.

A CHMP elfogadott egy megoldatlan kérdéseket tartalmazó listát is, amelyben felkéri a kérelmezőt, hogy tisztázza a függőben maradt kérdéseket.

Komoly aggály – Megoldatlan kérdések listája – 1. kérdés: A kérelmezőt felkérték, hogy a laboratóriumi értékelések pontosságának teljes körű dokumentálása érdekében nyújtsa be a fagyasztott plazma hosszú távú stabilitásával kapcsolatos dokumentációt.

A kérelmező egy további hitelesítési vizsgálatot nyújtott be. Ebben szerepeltek a humán plazmaminták hosszú távú stabilitásával kapcsolatos kért adatokat, a törzsoldatok hosszú távú stabilitási adataival (749 nap, -25°C-on) és az automata mintavevő stabilitási adataival (122,5 óra, 5°C-on) együtt.

Minden vizsgálat kielégítő eredményt ért el, csak kis eltérések mutatkoztak. A hosszú távú stabilitással kapcsolatban a pantoprazoltartalom 6–8%-os csökkenését figyelték meg a névleges tartalomhoz képest, amit elfogadhatónak tekintettek.

Közölték a humán minták hosszú távú stabilitási adataival kapcsolatos részletes eredményeket.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy a kérelmező teljesítette a kért választ és benyújtotta az adatokat, a pantoprazol különböző körülmények közötti stabilitására vonatkozó kiegészítő adatokkal együtt. Minden közölt vizsgálat elfogadható eredményeket hozott. A CHMP ezt a kérdést megoldottnak tekintette.

Egyéb aggályok – Megoldatlan kérdések listája – 1. kérdés: A kérelmezőt felkérték, hogy ismertesse az új biológiai egyenértékűségi vizsgálatban alkalmazott referenciakészítmény származását és megnevezését.

A kérelmező azt állította, hogy a referenciakészítmény az összes elvégzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatban a Spanyolországban forgalmazott Pantecta nevű készítmény volt. A gyártó a Pan 2006/006 és Pan 2006/007 vizsgálat esetében az Altana, míg a 2009-2106 vizsgálatnál a Nycomed volt. A névváltozás oka a társaság felvásárlása volt. A referenciakészítmény betegtájékoztatóját szintén benyújtották. A CHMP a kérelmező választ elfogadhatónak ítélte. Az originális készítménnyel kapcsolatos információ kielégítő mértékben tisztázásra került.

Megoldatlan kérdések listája – 2. kérdés: A kérelmezőt felkérték, hogy közölje a vizsgálati készítmény új biológiai egyenértékűségi vizsgálatához felhasznált tétel méretét.

A kérelmező megnyugtató választ adott a fenti kérdésre. Benyújtotta továbbá a (vizsgálati és referenciakészítmény) teljes analitikai tanúsítványát is, amelyben az összes eredmény megfelelt az előírásoknak.

A CHMP ezt a kérdést megoldottnak tekintette.

Megoldatlan kérdések listája – 3. kérdés: A kérelmezőt felkérték, hogy az új biológiai egyenértékűségi vizsgálat vizsgálati és referenciakészítményére vonatkozóan nyújtson be további farmakokinetikai értékeléseket, mint a latenciaidők és az extrapolált AUC %-a.

A kérelmező benyújtotta a latenciaidők és az extrapolált AUC %-ának értékelését. Ezenfelül a 2009-2106 vizsgálatból származó farmakokinetikai paraméterekre vonatkozóan is adatokat nyújtottak be. A kérelmező bemutatta, hogy nagyon alacsony volt azoknak a betegeknek a száma, akiknél az extrapolált AUC %-a magasabb volt, és mindkét vizsgált paraméter nagyon nagy változékonyságot mutatott.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az extrapolált AUC százalékos arányának értékelése teljesen megfelelő mintavételi időszakot/mintavételi időket mutatott. A latenciaidő értékelése klinikailag elhanyagolható különbségeket mutatott a két készítményben lévő pantoprazol felszívódásával késésével kapcsolatban.

Következésképpen mindkét eredmény teljesen elfogadhatónak bizonyult.

A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA

Mivel:

A CHMP a vizsgálat elrendezésével kapcsolatban kielégítő indoklást kapott az alábbiak tekintetében:

- a mintavétel ütemezése,
- a kiugró értékek előzetes meghatározása,
- a megerősítő vizsgálat eredményei, az oldódási vizsgálatok és a fagyasztott plazma hosszú távú stabilitására vonatkozó eredmény.

A CHMP úgy ítéli meg, hogy a vizsgálati és originális készítmény közötti biológiai egyenértékűség étkezés utáni alkalmazásban is igazolást nyert,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélynek a IV. mellékletben szereplő feltételek mellett történő kiadását. A Pantoprazole Bluefish-re és kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozó érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a koordinációs csoportban zajlott eljárás során kialakított végleges változat, a III. mellékletben leírtak szerint.

III. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Az érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a koordinációs csoport eljárása során elfogadott végleges változat.

IV. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁVAL KAPCSOLATOS FELTÉTELEK

A kérelmező kötelezettséget vállalt arra nézve, hogy az alkalmazási előírást és a betegtájékoztatót az alkalmazási előírásnak a Protium és kapcsolódó nevek referenciakészítménnyel elvégzendő harmonizálását szolgáló, a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint jelenleg zajló eljárás kimenetelével összhangban naprakésszé teszi.