

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL DOSAGGIO,
DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEL RICHIEDENTE NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Applicant</u>	<u>Nome (di fantasia)</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma Farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stoccolma Svezia	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg compresse gastroresistenti	20 mg e 40 mg	Compresse gastroresistenti	Uso orale
Danimarca	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stoccolma Svezia	Pantoprazole Bluefish	20 mg e 40 mg	Compresse gastroresistenti	Uso orale
Finlandia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stoccolma Svezia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg compresse gastroresistenti	20 mg e 40 mg	Compresse gastroresistenti	Uso orale
Francia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stoccolma Svezia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg compresse gastroresistenti	20 mg e 40 mg	Compresse gastroresistenti	Uso orale
Germania	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stoccolma Svezia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg compresse gastroresistenti	20 mg e 40 mg	Compresse gastroresistenti	Uso orale
Ungheria	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stoccolma Svezia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg compresse gastroresistenti	20 mg e 40 mg	Compresse gastroresistenti	Uso orale
Irlanda	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stoccolma Svezia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg compresse gastroresistenti	20 mg e 40 mg	Compresse gastroresistenti	Uso orale
Italia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stoccolma Svezia	Pantoprazolo Bluefish	20 mg e 40 mg	Compresse gastroresistenti	Uso orale

<u>Stato membro EU/EEA</u>	<u>Applicant</u>	<u>Nome (di fantasia)</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma Farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Olanda	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stoccolma Svezia	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg compresse gastroresistenti	20 mg e 40 mg	Compresse gastroresistenti	Uso orale
Norvegia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stoccolma Svezia	Pantoprazol Bluefish compresse gastroresistenti	20 mg e 40 mg	Compresse gastroresistenti	Uso orale
Polonia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stoccolma Svezia	Pantoprazole Bluefish	20 mg e 40 mg	Compresse gastroresistenti	Uso orale
Portogallo	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stoccolma Svezia	Pantoprazole Bluefish	20 mg e 40 mg	Compresse gastroresistenti	Uso orale
Spagna	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stoccolma Svezia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg compresse gastroresistenti	20 mg e 40 mg	Compresse gastroresistenti	Uso orale
Svezia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stoccolma Svezia	Pantoprazole Bluefish	20 mg e 40 mg	Compresse gastroresistenti	Uso orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL PARERE POSITIVO

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI PANTOPRAZOLE BLUEFISH E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Il pantoprazolo è un inibitore della pompa protonica (IPP), indicato per il trattamento di patologie gastrointestinali associate a ipersecrezione acida come l'ulcera gastrica e l'ulcera duodenale, l'esofagite da reflusso (trattamento e prevenzione delle recidive), il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo non erosivo (GERD), la prevenzione di ulcere associate a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), la sindrome di Zollinger-Ellison e l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*.

Lo Stato membro di riferimento per la procedura decentralizzata relativa alla domanda di autorizzazione per Pantoprazole Bluefish era il Regno Unito, e gli Stati membri interessati (CMS) erano la Repubblica ceca, la Germania, la Polonia e la Repubblica slovacca. Il prodotto medicinale originatore utilizzato negli studi di bioequivalenza era Pantecta 40 mg sviluppato da Altana Pharma AG, Spagna.

Durante la procedura decentralizzata uno Stato membro interessato ha sollevato obiezioni fondamentali in merito alla bioequivalenza rispetto al prodotto originatore nel caso di assunzione del medicinale a stomaco pieno. La seguente preoccupazione per un rischio potenziale grave per la salute pubblica è stata quindi manifestata al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP): lo studio PAN 2006/006 (bioequivalenza nel caso di assunzione del medicinale a stomaco pieno) non ha adeguatamente valutato le proprietà della formulazione sotto esame in relazione all'assunzione di un pasto e quindi la possibilità di una differenza di formulazione tra il prodotto in esame e il prodotto di riferimento non è stata esclusa con sufficiente certezza. Il piano di questo studio è stato ritenuto inadeguato per quanto riguarda:

- i tempi di campionamento (il campionamento si sarebbe dovuto effettuare almeno per 24 ore)
- le specifiche di protocollo, per i valori aberranti e la successiva esclusione dei valori aberranti.

Il CHMP ha inviato al richiedente un elenco di domande (LoQ) e un ulteriore elenco delle questioni in sospeso (LoOI) in merito alla bioequivalenza rispetto al prodotto originatore nel caso di assunzione del medicinale a stomaco pieno.

Nel LoQ che è stato adottato, il CHMP ha invitato il richiedente a discutere il piano e i risultati dello studio sulla bioequivalenza nel caso di assunzione di medicinale a stomaco pieno, per quanto riguarda i seguenti aspetti essenziali:

- (i) La giustificazione del piano dello studio, in particolare il programma di campionamento di 15 ore e il motivo per predefinire valori aberranti sulla base del previsto e ben caratterizzato assorbimento del pantoprazolo con il cibo in un numero ridotto di soggetti; questo andrebbe discusso in relazione alle attuali linee guida e alla possibilità di escludere, sulla base dei dati valutabili, una differenza di formulazione nel caso di assunzione del medicinale a stomaco pieno.
- (ii) I risultati delle analisi dei dati tratti dallo studio e il motivo per cui, secondo il richiedente, essi escludono una differenza di formulazione nel caso di assunzione del medicinale a stomaco pieno.
- (iii) I risultati delle prove supplementari di dissoluzione, volte a riprodurre l'ambiente gastrico nel caso di assunzione del medicinale a stomaco pieno, e l'ulteriore sostegno fornito da questi dati insieme alla discussione della possibile applicabilità/rilevanza clinica.

Dato il grado di sovrapposizione tra le prime due parti della domanda [(I) e (II)], il richiedente ha fornito un'unica risposta a entrambe. La risposta alla terza parte (III) è stata fornita separatamente. Nell'ambito di questa risposta, il richiedente ha anche presentato i risultati dello studio di conferma della bioequivalenza (2009-2106) con periodi di campionamento fino a 30 ore.

La domanda di autorizzazione per Pantoprazole Bluefish intende stabilire la bioequivalenza tra la formulazione generica proposta e il prodotto originatore (Pantecta 40 mg sviluppato da Altana Pharma AG, Spagna). Bluefish Pharmaceuticals AB ha presentato due studi di bioequivalenza che confrontavano la formulazione proposta di 40 mg con il prodotto di riferimento, Pantecta 40 mg compresse gastroresistenti; uno studio è stato effettuato a digiuno [PAN-2006/007] e l'altro a stomaco pieno [PAN-2006/006].

Il richiedente ritiene che il piano di entrambi questi studi di bioequivalenza abbia preso in considerazione i requisiti delle attuali linee guida sulla bioequivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98), le note caratteristiche

farmacocinetiche del pantoprazolo, e le istruzioni per la somministrazione specificate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (“*da inghiottire intera con acqua prima dei pasti*”). Si è ritenuto che i risultati dello studio sull’interazione con il cibo insieme alla dimostrazione della bioequivalenza a digiuno (il metodo raccomandato di dosaggio), e ai numerosi dati sulla dissoluzione in vitro (volti a riprodurre l’ambiente gastrico dopo l’assunzione di cibo) possano ragionevolmente escludere una differenza di formulazione in termini di integrità del rivestimento enterico e del rischio di dose dumping.

Studi iniziali di bioequivalenza

Il richiedente ha presentato i risultati di due studi di bioequivalenza effettuati con un’unica somministrazione orale di 40 mg, in volontari sani: **PAN-2006/007** (studio a digiuno), **PAN-2006/006** (studio a stomaco pieno). Si è trattato di studi di bioequivalenza incrociati (“cross-over”) e in aperto con sequenza dei trattamenti randomizzata, effettuati su volontari sani; tali studi hanno preso in considerazione le attuali linee guida e le caratteristiche farmacologiche del pantoprazolo, il T-max prolungato, la maggiore variabilità (soprattutto Cmax), e l’emivita inalterata a stomaco pieno.

Nello studio sull’interazione con il cibo, il protocollo ha stabilito i criteri per i valori aberranti basati sui dati pilota che hanno definito le possibili esclusioni sulla base dei seguenti elementi:

- La percentuale dei casi che si discostano dalla formulazione sotto esame non dev’essere superiore al riferimento + 20 % (arrotondato al valore intero più vicino).
- Un caso sarà ritenuto aberrante qualora sia valida almeno una delle seguenti condizioni:
 - Mancato assorbimento – parziale o totale – del medicinale (AUClast inferiore del 10 % ai valori medi della formulazione corrispondente)
 - T-max >12 h

Il richiedente ha mostrato che la “predefinizione” dei valori aberranti era coerente con gli attuali orientamenti sulle indagini relative alla bioequivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98 e in EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

Era stato previsto che si sarebbero riscontrati dei valori aberranti in entrambi i gruppi di studio (il gruppo in esame e il gruppo dell’originatore) nell’ambito dello studio con assunzione del medicinale a stomaco pieno. Il CHMP ha osservato che i risultati erano coerenti con le informazioni pubblicate e reperibili in materia di interazione delle formulazioni di pantoprazolo con il cibo, che descrivono un potenziale assorbimento ritardato e un aumento della variabilità.

Metodi di analisi e variabili farmacocinetiche

Il richiedente ha presentato rapporti di analisi per gli studi. Sono stati utilizzati criteri standard per la bioequivalenza, ossia l’intervallo di confidenza al 90 % relativo al rapporto tra le rispettive AUC e le rispettive Cmax deve rientrare nell’intervallo accettato di 80,00-125,00.

Il richiedente ha presentato vari riferimenti alla letteratura per giustificare la variabilità PK del pantoprazolo. Secondo *Coupe A.J. et al. (1991)* il cibo potrebbe ritardare lo svuotamento gastrico anche di 10-11 ore, influenzando così sul tempo di assorbimento dei medicinali somministrati per via orale. È noto inoltre che il pantoprazolo, in alcuni soggetti, evidenzia un assorbimento ritardato e una maggiore variabilità farmacocinetica se assunto con il cibo, benché generalmente si ritenga che l’entità dell’assorbimento [AUC] non venga influenzata (*Radhofer-Welte, 1999, e Fitton e Wiseman e 1996 Andersson*). Inoltre, un aumento del T-max da 1-4 ore a digiuno fino a 5-12 ore (attribuito al ritardato assorbimento con il cibo) è stato riferito da una pubblicazione dell’FDA nella sua sintesi per l’approvazione del prodotto originatore, Protonix 20 mg e Protonix 40 mg. [*US FDA Summary of Approval Protonix 20 mg and Protonix 40 mg*].

È stato dimostrato che l’effetto di tali ritardi sull’assorbimento del pantoprazolo, in relazione all’efficacia del medicinale, nei singoli pazienti è significativo per l’AUC, ma non per la Cmax giacché l’AUC è legata al grado di soppressione acida [*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*].

Quest’alterazione cinetica appare frequentemente con il pantoprazolo e spiega perché nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per prodotti a base di pantoprazolo nello Stato membro dell’UE si affermi: “*da inghiottire intera con acqua prima dei pasti*”.

Programma di campionamento

Le linee guida europee fissano i criteri da seguire per il piano degli studi sulla biodisponibilità e la bioequivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Il programma di campionamento elaborato quindi deve fornire una stima adeguata della C_{max} e coprire adeguatamente la curva del tempo di concentrazione plasmatica per offrire una stima affidabile dell'entità dell'assorbimento.

Questo generalmente è possibile se l'AUC ottenuta dalle misurazioni è pari ad almeno l'80 % dell'AUC estrapolata all'infinito. Qualora sia necessaria una stima affidabile dell'emivita terminale, la si dovrà ottenere prelevando almeno tre-quattro campioni durante la fase terminale log-lineare.

Sulla base di un'emivita terminale di eliminazione pari a circa un'ora, un'emivita di tre volte superiore è stata ritenuta sufficiente a coprire l'eliminazione dell'83 % del medicinale, e un'emivita di cinque volte superiore è stata ritenuta sufficiente a garantire un'eliminazione quasi completa. Quindi, un periodo di 15 ore è stato ritenuto idoneo a quantificare almeno l'80 % dell'AUC totale, come raccomandato dalle linee guida.

Il richiedente ha determinato il programma di campionamento nello studio intrapreso tenendo conto delle informazioni generali tratte dai riferimenti pubblicati disponibili, che in generale sostenevano un tempo di svuotamento gastrico compreso in un intervallo tra meno di un'ora e 5 ore circa, con diverse assunzioni di cibo.

In considerazione dei risultati dell'analisi principale, la probabilità di bioinequivalenza è stata valutata dal richiedente ed è risultata inferiore all'1 % per la C_{max} e allo 0,02 % per l'AUC_{last}.

Sulla base dei risultati dello studio il CHMP ha concluso che una differenza nel meccanismo PK tra il prodotto in esame (test) e il prodotto originatore è estremamente improbabile data la chiara dimostrazione di bioequivalenza nell'analisi principale e in quella secondaria (analisi intera con valori misurabili).

Studio farmacocinetico di conferma (codice dello studio: 2009-2106)

Il richiedente ha presentato i risultati di un ulteriore studio di conferma condotto a stomaco pieno, con un punto di campionamento finale di 30 ore. L'obiettivo di questo studio era di sperimentare l'effetto del cibo sulla cinetica delle due formulazioni di pantoprazolo nonché la loro stabilità/degradazione, l'assenza di dose dumping, e di escludere differenze di formulazione.

Lo studio è stato effettuato a stomaco pieno; una colazione ad alto apporto calorico e ad alto contenuto di grassi è stata servita 30 minuti prima della somministrazione del medicinale. I campioni sono stati immediatamente conservati a -25°C e trasferiti al servizio analisi. La fase di "wash-out" è stata di 7 giorni.

Il CHMP ha concluso che il tempo di assunzione del medicinale dopo colazione (30 minuti) era sufficientemente breve. I tempi di campionamento sono stati ampliati alla fine del periodo di osservazione, che sembrava tener conto dei punti deboli dello studio precedente. Il periodo di osservazione di 30 ore ha superato il requisito minimo per gli studi con il pantoprazolo, che dovrebbe essere di 24 ore. La fase di "wash-out" è stata sufficientemente lunga, considerando la breve emivita del composto.

Il CHMP ha concluso che il piano complessivo dello studio era accettabile.

Poiché nei precedenti studi di bioequivalenza e in quello di conferma sono stati usati lotti diversi, il richiedente ha presentato studi comparativi di dissoluzione con pH 6 e 6,8 per questi diversi lotti. Per questi due valori pH sono state dimostrate dissoluzioni simili.

Popolazione studiata

Il richiedente ha presentato la popolazione reclutata per lo studio di conferma. Sono stati applicati i criteri di inclusione ed esclusione solitamente adottati negli studi su volontari sani per escludere i soggetti affetti da patologie significative.

Il CHMP ha riconosciuto che i criteri di inclusione ed esclusione, nonché i soggetti inclusi, il numero e il tipo delle deviazioni dal protocollo sono stati considerati accettabili.

Metodi di analisi – studi condotti a digiuno e a stomaco pieno

La documentazione dei metodi di analisi comprendeva un rapporto d'analisi e un rapporto di rivalidazione. Il CHMP ha ritenuto che la documentazione complessiva sulle analisi fosse soddisfacente, ma ha ripreso la questione della stabilità di lungo periodo come un'obiezione fondamentale e ha invitato il richiedente a presentare dati sulla stabilità di lungo periodo in risposta all'elenco delle questioni in sospeso adottato.

Variabili farmacocinetiche

L'analisi primaria è stata effettuata sull'AUClast e sulla Cmax, utilizzando i rapporti log-trasformati e intervalli di confidenza al 90 % (IC). Sono stati utilizzati criteri standard per la bioequivalenza, ossia l'intervallo di confidenza al 90 % relativo al rapporto tra le rispettive AUC e le rispettive Cmax deve rientrare nell'intervallo accettato di 0,80-1,25.

È stato calcolato che il rapporto medio tra il "prodotto in esame e il prodotto di riferimento" fosse pari a 85,6 con intervalli di confidenza al 90 % pari a 77,6-95,6 %. Il richiedente ha sottolineato che in situazioni definite, come per il pantoprazolo, intervalli più ampi (75-133 %) per la Cmax potrebbero essere accettabili "se giustificati dalla necessità di rispondere a preoccupazioni concernenti la sicurezza o l'efficacia per pazienti che passano da una formulazione all'altra". Si ritiene quindi giustificato l'intervallo di accettazione più ampio (75-133 %) per la bioequivalenza, dal momento che è stata riscontrata un'alta variabilità del pantoprazolo a stomaco pieno.

Il richiedente ha giustificato l'**alta variabilità della farmacocinetica** nel pantoprazolo, dopo la somministrazione di cibo, facendo riferimento al sistema di classificazione biofarmaceutica (BCS). Di conseguenza, il pantoprazolo è stato temporaneamente assegnato alla classe III del BCS, in quanto medicinale ad alta solubilità e a bassa permeabilità. Secondo le descrizioni di *Fleisher et al, 1996* e *de Campos et al. 2007*, i farmaci di classe III del BCS presentano una disposizione farmacocinetica altamente variabile se assunti ai pasti, a causa della riduzione dell'assorbimento provocata da semplici barriere fisiche. Nei singoli pazienti si è dimostrato che l'AUC, ma non la Cmax, è correlata con il grado di soppressione acida, di cui è nota l'associazione con il trattamento di patologie acido-correlate, e che non esiste un'associazione temporale tra la concentrazione plasmatica di picco e la massima soppressione acida provocata dagli inibitori della pompa protonica [*Hatlebakk, 1996*].

Il CHMP ha osservato che l'ampliamento dell'intervallo di confidenza dichiarato per la Cmax non era stato definito in prospettiva nel protocollo di studio. I parametri determinati, i metodi usati per l'analisi e i criteri di successo sembrano standard e sono considerati accettabili; tuttavia il CHMP ha invitato il richiedente a chiarire la mancata dimostrazione di bioequivalenza, nella relazione sullo studio, per il parametro Cmax.

Il richiedente ha risposto che si potrebbe applicare un requisito meno rigoroso per il pantoprazolo e ha presentato una relazione sulla prevista rilevanza clinica dell'assorbimento ritardato del pantoprazolo osservato nello studio 2009-2106. Nella prima parte, la relazione dell'esperto mostra i fatti essenziali del PK e del PD del pantoprazolo: le proprietà precedentemente note del pantoprazolo di una biodisponibilità del 77%, solo un modesto ritardo di assorbimento, un'accresciuta variabilità, ma un tasso e un'entità di assorbimento inalterati se somministrato con il cibo. L'esperto quindi ha fatto riferimento a due studi più recenti (De Campos DR et al: *Drug Res* 2007; Filipe A et al. *Drug Res* 2008; e Mendes *Drug Res* 2008) in cui si dimostra che la somministrazione del pantoprazolo con il cibo può ridurre la Cmax e l'AUC e ritardare sensibilmente l'assorbimento.

L'esperto ha fatto riferimento ai risultati dello studio 2009-2106 e ha concluso che non c'è stato alcun effetto di dose dumping, che è stato osservato un avvio ritardato dell'effetto antisecretorio corrispondente alla prima dose, e che le dosi successive hanno avuto un effetto minore sulla soppressione acida.

Il CHMP ha osservato che la differenza della Cmax tra il prodotto in esame e il prodotto originatore non è significativa dal punto di vista clinico. Il CHMP ha concluso che entrambe le formulazioni sono equivalenti e sono terapeuticamente equivalenti, e che non vi è alcun rischio per la gestione clinica dei pazienti.

Risultati relativi alla sicurezza

Nel corso dello studio, sono stati riferiti 80 eventi avversi, tutti di limitata gravità; alcuni eventi avversi, in ultima analisi, sono stati associati all'assunzione del farmaco oggetto dello studio. Complessivamente, ci sono state anomalie di laboratorio nelle valutazioni di laboratorio successive allo studio per 11 soggetti. Tutte tranne una sono state classificate come non significative dal punto di vista clinico o risolte dopo il follow-up svolto dal richiedente. Nel corso dello studio, non c'è stato alcun decesso né si sono registrati altri eventi avversi significativi.

Il CHMP ha concluso che dai dati presentati non è emerso alcun rischio per la sicurezza.

Nessuna differenza tra le formulazioni

Introduzione allo studio - PAN-2006-006, Interazione con il cibo

Il richiedente ha presentato l'analisi principale dei campioni di plasma, che escludeva i valori aberranti nello studio PAN-2006/006, nonché l'analisi dell'intero campione, che comprendeva tutti i casi. Inoltre, i dati sulla gastroresistenza *in vitro* e sulla dissoluzione *in vitro* presentati e discussi in questa risposta sostengono la conclusione sulla bioequivalenza.

Analisi principale

L'analisi statistica effettuata secondo i criteri predefiniti stabiliti dal protocollo è stata presentata come analisi principale. Per effettuare l'analisi principale, i dati dei volontari identificati come aberranti sono stati esclusi dal gruppo di dati inclusi nell'analisi. Nell'analisi statistica non è stata utilizzata alcuna estrapolazione né alcuna imputazione.

Analisi secondaria

L'analisi statistica effettuata con tutti i dati valutabili per tutti i volontari è stata presentata come analisi secondaria. Tutti i dati disponibili sono stati inclusi senza alcuna imputazione o estrapolazione. Il CHMP ha accettato l'analisi dell'intero campione, includendo tutti i casi, e ha concluso che entrambe le formulazioni studiate possono essere considerate bioequivalenti.

Studio di conferma sull'interazione con il cibo -2009-2106

In questo studio, l'AUC ha soddisfatto l'intervallo di accettazione della bioequivalenza richiesto (80-125). Per la C_{max} l'intervallo di confidenza è 77,6-95,6%, ossia leggermente al di sotto dell'intervallo di accettazione (80-125) ma la variabilità intraindividuale (piano a 2 periodi e 2 sequenze) è superiore al 30% (36%), similmente ai dati riportati nella letteratura per il pantoprazolo. In considerazione dei dati riportati, il CHMP ha concluso che non c'è alcuna differenza significativa dal punto di vista clinico.

Il CHMP ha adottato anche un LoOI, invitando il richiedente a chiarire ulteriormente le questioni in sospeso.

Problema di particolare rilevanza- LoOI – Prima domanda: Il richiedente è stato invitato a presentare la documentazione sulla stabilità di lungo periodo del plasma congelato per documentare in modo esaustivo la precisione delle valutazioni di laboratorio.

Il richiedente ha presentato un ulteriore studio di validazione; questo includeva i dati richiesti sulla stabilità di lungo periodo dei campioni di plasma umano insieme ai dati sulla stabilità di lungo periodo delle soluzioni madre (749 giorni a -25°C) e la stabilità dell'autocampionatore (122,5 ore a 5°C). Tutte le prove hanno ottenuto risultati soddisfacenti con lievi deviazioni. Per la stabilità di lungo periodo è stata osservata una riduzione nel contenuto di pantoprazolo pari al 6-8% del contenuto nominale, che è stata ritenuta accettabile.

Sono stati forniti i risultati dettagliati dei dati sulla stabilità di lungo periodo dei campioni umani.

Il CHMP ritiene che il richiedente abbia fornito la risposta richiesta e abbia presentato i dati necessari, oltre a dati supplementari concernenti la stabilità del pantoprazolo in condizioni diverse. Tutte le prove effettuate hanno fornito risultati accettabili. Il CHMP considera risolta la questione.

Altri problemi LoOI – Prima domanda: Il richiedente è stato invitato a chiarire l'origine e il nome del prodotto di riferimento utilizzato nel nuovo studio di bioequivalenza.

Il richiedente ha dichiarato che il prodotto di riferimento in tutti gli studi di bioequivalenza effettuati era Pantecta, un prodotto commercializzato in Spagna. Il produttore era Altana per gli studi Pan 2006/006 e Pan 2006/007, e Nycomed per lo studio 2009-2106. Il nome è stato modificato per effetto dell'avvenuta acquisizione aziendale. È stato fornito anche il foglio informativo del prodotto di riferimento rivolto ai pazienti.

Secondo il CHMP la risposta del richiedente è accettabile. Le informazioni sul prodotto originatore sono state chiarite in maniera soddisfacente.

LoOI– Seconda domanda: Il richiedente è stato invitato a dichiarare le dimensioni del lotto utilizzato nel nuovo studio di bioequivalenza per il prodotto in esame.

Il richiedente ha fornito una risposta soddisfacente alla domanda. Inoltre, è stato fornito un certificato di analisi completo (per il prodotto in esame e per il prodotto di riferimento) e tutti i risultati erano conformi alle specifiche.

Il CHMP considera risolta la questione.

LoOI - Terza domanda: Il richiedente è stato invitato a presentare ulteriori valutazioni PK del prodotto in esame e del prodotto di riferimento per il nuovo studio di bioequivalenza, come i lag-time e l'AUC estrapolata (espressa in percentuale).

Il richiedente ha fornito la valutazione dei lag-time e dell'AUC estrapolata (espressa in percentuale). Inoltre sono stati forniti i dati sui parametri PK dello studio 2009-2106. Il richiedente ha dimostrato che il numero dei pazienti con una percentuale più alta di AUC estrapolata era molto basso e la variabilità in entrambi i parametri in questione era molto alta.

Il CHMP ha concluso che la valutazione della percentuale dell'AUC estrapolata ha dimostrato tempi/periodi di campionamento del tutto adeguati. La valutazione del lag-time ha dimostrato differenze clinicamente trascurabili quanto al ritardo di assorbimento del pantoprazolo dei due preparati.

In conclusione, entrambi i risultati sono stati ritenuti pienamente accettabili.

MOTIVI DEL PARERE POSITIVO

Considerato che,

Il CHMP ha riscontrato giustificazioni soddisfacenti per quanto riguarda il piano di studio, in relazione a:

- il programma di campionamento,
- la predefinitone dei valori aberranti,
- i risultati dello studio di conferma e della prova di dissoluzione, nonché il risultato della stabilità di lungo periodo del plasma congelato.

Il CHMP ritiene che sia stata dimostrata la bioequivalenza tra il prodotto in esame e il prodotto originatore anche nel caso di assunzione del medicinale a stomaco pieno;

Il CHMP ha raccomandato la concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio, in conformità delle condizioni fissate nell'allegato IV. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo rimangono quelli delle versioni definitive concordate durante la procedura seguita dal gruppo di coordinamento di cui all'allegato III per Pantoprazole Bluefish e denominazioni associate (vedi allegato I).

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTE E FOGLIETTO
ILLUSTRATIVO**

Il Riassunto delle Caratteristiche del prodotto, le etichette ed il Foglietto Illustrativo validi sono la versione finale raggiunta durante la procedura al Gruppo di Coordinamento.

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CONDIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Il richiedente si impegna ad aggiornare il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo, conformemente ai risultati della procedura di armonizzazione in corso per il riassunto delle caratteristiche del prodotto, ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, con il prodotto di riferimento Protium e denominazioni associate.