

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ, PAREIŠKĖJŲ
VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>ES / EEE</u> <u>valstybė narė</u>	<u>Parciškėjas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedija	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Skrandyje neiri tabletė	Vartoti per burną
Danija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedija	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Skrandyje neiri tabletė	Vartoti per burną
Suomija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedija	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero-tabletter	20 mg 40 mg	Skrandyje neiri tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedija	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg 40 mg	Skrandyje neiri tabletė	Vartoti per burną
Vokietija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedija	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Skrandyje neiri tabletė	Vartoti per burną
Vengrija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedija	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv-ellenálló tableta	20 mg 40 mg	Skrandyje neiri tabletė	Vartoti per burną
Irlanda	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedija	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistant tablet	20 mg 40 mg	Skrandyje neiri tabletė	Vartoti per burną
Italia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm	Pantoprazolo Bluefish	20 mg 40 mg	Skrandyje neiri tabletė	Vartoti per burną

<u>ES / EEE</u> <u>valstybė narė</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
	Švedija				
Nyderlandai	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedija	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg 40 mg	Skrandyje neiri tabletė	Vartoti per burną
Norvegija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedija	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg 40 mg	Skrandyje neiri tabletė	Vartoti per burną
Lenkija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedija	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Skrandyje neiri tabletė	Vartoti per burną
Portugalija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedija	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Skrandyje neiri tabletė	Vartoti per burną
Ispanija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedija	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro-resistentes	20 mg 40 mg	Skrandyje neiri tabletė	Vartoti per burną
Švedija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedija	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Skrandyje neiri tabletė	Vartoti per burną

II PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR SPRENDIMO PRIIMTI TEIGIAMĄ NUOMONĘ PAGRINDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

PREPARATO PANTOPRAZOLE BLUEFISH IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ (ŽR. I PRIEDĄ) MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Pantoprazolis yra protonų siurblio inhibitorius, kurį rekomenduojama vartoti gydant virškinamojo trakto ligas, susijusias su padidėjusia skrandžio rūgšties sekrecija, kaip antai skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa, refliuksinį ezofagitą (šiai ligai gydyti ir jos recidyvo profilaktikai), neerozinę gastroezofaginio reflukso ligą, su nesteroidinių priešuždegiminių vaistų vartojimu susijusių opų profilaktikai, gydyti Zollingerio-Elisono (*Zollinger-Ellison*) sindromą ir siekiant išnaikinti *H. Pylori* bakterijas.

Decentralizuotoje procedūroje dėl paraiškos suteikti preparato Pantoprazole Bluefish rinkodaros teisę Jungtinė Karalystė buvo referencinė valstybė narė, o susijusios valstybės narės – Čekija, Vokietija, Lenkija ir Slovakija. Biologinio lygiavertiškumo tyrimuose naudotas pradinis vaistinis preparatas Pantecta 40 mg, kurį sukūrė bendrovė „Altana Pharma AG“ (Ispanija).

Decentralizuotos procedūros metu susijusi valstybė narė išreiškė svarbius prieštaravimus dėl preparato Pantoprazole Bluefish ir pradinio vaistinio preparato biologinio lygiavertiškumo, šiuos preparatus skiriant po valgio. Todėl Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP) buvo perduotas šis rūpestis ir galima rimtą pavojų visuomenės sveikatai keliantis klausimas: atliekant tyrimą Nr. PAN 2006/006 (preparatų biologinis lygiavertiškumas juos skiriant po valgio), buvo netinkamai įvertintos tiriamojo preparato savybės, kai preparatas vartojamas po valgio, todėl nepakankamai įrodyta, kad galima atmesti tiriamojo ir referencinio preparatų skirtumo (angl. *formulation difference*) galimybę. Nuspręsta, kad šio tyrimo modelis netinkamas dėl:

- mėginių ėmimo laikų (jie turėjo būti bent 24 val. trukmės);

- su išskirtimis susijusių protokolo specifikacijų ir išskirčių neįtraukimo vėlesniame etape.

CHMP pateikė pareiškėjui klausimų sąrašą ir papildomą dar neišspręstų klausimų sąrašą dėl preparato Pantoprazole Bluefish dir pradinio vaistinio preparato biologinio lygiavertiškumo, preparatus skiriant po valgio.

Patvirtintame klausimų sąrašė CHMP paprašė pareiškėjo aptarti šiuos pagrindinius preparatų biologinio lygiavertiškumo, kai preparatai skiriami po valgio, tyrimo modelio ir rezultatų aspektus:

- i) argumentus tyrimo modeliui pagrįsti, ypač 15 val. mėginių ėmimo tvarkaraštį ir pagrindines priežastis, dėl kurių išskirtys iš anksto apibrėžtos atsižvelgiant į išsamiai apibūdintą ir numatytą uždelstą pantoprazolio absorbciją, kai preparatas skiriamas su maistu, nedidelės dalies tiriamųjų organizme – tai reikėtų aptarti vadovaujantis dabartinėmis gairėmis ir atsižvelgiant į galimybę skaičiais išreikštais duomenimis įrodyti, jog galima atmesti preparatų skirtumo galimybę, kai preparatai skiriami po valgio;

- ii) tyrimo metu gautų duomenų analizių rezultatus ir priežastis, dėl kurių, pareiškėjo nuomone, pagal šiuos rezultatus galima atmesti preparatų skirtumo galimybę, kai preparatai skiriami po valgio;

- iii) papildomo tirpumo tyrimo, kurio metu siekta imituoti skrandžio aplinką po valgio, rezultatus ir kitą šiais duomenimis pagrįstą patvirtinančią informaciją bei galimos klinikinės svarbos ir (arba) pritaikomumo aptarimą.

Atsižvelgdamas į tai, kad pirmosios dvi klausimo dalys i) ir ii) iš dalies sutampa, atsakymus į jose iškeltus klausimus pareiškėjas sujungė į vieną. Atsakymas į trečią (iii) klausimo dalį pateiktas atskirai. Atsakyme pareiškėjas taip pat pateikė patvirtinamojo biologinio lygiavertiškumo tyrimo (2009-2106), kurį atliekant mėginių ėmimo laikotarpis siekė iki 30 val., rezultatus.

Paraiška dėl Pantoprazole Bluefish rinkodaros teisės pagrįsta siūlomo generinio preparato ir pradinio vaistinio preparato (Ispanijos bendrovės „Altana Pharma AG“ sukurto preparato Pantecta 40 mg) biologinio lygiavertiškumo nustatymu. Bendrovė „Bluefish Pharmaceuticals AB“ pateikė du biologinio lygiavertiškumo tyrimus, kurių metu siūlomas 40 mg preparatas buvo lyginamas su referenciniu preparatu – Pantecta 40 mg (skrandyje neiriomis tabletėmis); vienas iš šių tyrimų atliktas preparatus skiriant tiriamiesiems nevalgus (PAN-2006/007), o kitas – preparatus skiriant tiriamiesiems po valgio (PAN-2006/006).

Pareiškėjo nuomone, abiejų šių biologinio lygiavertiškumo tyrimų modeliai parengti atsižvelgiant į dabartinėse biologinio lygiavertiškumo gairėse (CPMP/EWP/QWP/1401/98) nustatytus reikalavimus, žinomas pantoprazolio farmakokinetines savybes ir preparato charakteristikų santraukoje nurodytas vaistinio preparato skyrimo instrukcijas („*prieš valgi nuryti visą tabletę ir užgerti vandeniu*“). Nuspręsta, kad sąveikos su maistu tyrimo rezultatais, preparatų biologinio lygiavertiškumo, kai preparatai skiriami pacientams nevalgius (rekomenduojamas vaisto skyrimo būdas), įrodymais ir išsamiais *in vitro* tirpumo tyrimo (kurį atliekant buvo siekiama imituoti skrandžio aplinką po valgio) duomenimis tinkamai įrodyta, jog galima atmesti preparatų skirtumo galimybę, susijusią su skrandyje netirpios vaisto dangos (angl. *enteric coating*) vientisumu ir dozės išskrovimo (angl. *dose-dumping*) rizika.

Pirminiai biologinio lygiavertiškumo tyrimai

Pareiškėjas pateikė dviejų biologinio lygiavertiškumo tyrimų (**PAN-2006/007** (preparatai skirti tiriamiesiems nevalgius) ir **PAN-2006/006** (preparatai skirti tiriamiesiems po valgio), kurių metu sveikiems tiriamiesiems buvo skiriama vienkartinė geriama 40 mg preparato dozė, rezultatus. Tai buvo kryžminiai, atviri, atsitiktinės atrankos gydymo sekos biologinio lygiavertiškumo tyrimai, kurių metu buvo tiriami sveiki savanoriai; atliekant šiuos tyrimus buvo atsižvelgiama į dabartines gaires ir pantoprazolio farmakologines charakteristikas, pailgėjusį laiką iki didžiausios koncentracijos (T_{max}), padidėjusį kintamumą (ypač didžiausią koncentraciją kraujyje (C_{max}) ir nepakitusį eliminacijos pusperiodį, kai preparatai skiriami po valgio.

Atliekant sąveikos su maistu tyrimą, protokole nurodyti išskirčių kriterijai pagrįsti bandomojo tyrimo duomenimis, kuriais remiantis apibrėžtos galimos išimtys, atsižvelgiant į tai, kad:

- Išskirtinių atvejų, atliekant tyrimus su tiriamuoju preparatu, procentinis dydis negali būti didesnis už referencinį dydį +20 % (suapvalinus iki artimiausio sveiko skaičiaus).
- Atvejis bus laikomas išskirtimi, jei atitiks bent vieną iš šių sąlygų:
 - vaistas visiškai arba beveik visai neabsorbuotas (plotas po kreive nuo pradžios iki paskutinės matuotinos koncentracijos laiko (AUC_{last}) yra mažesnis nei 10 % susijusio preparato vidutinių verčių);
 - jei T_{max} yra > 12 h.

Pareiškėjas įrodė, kad išskirčių išankstinis apibrėžimas (angl. *predefinition*) atitinka dabartines rekomendacijas dėl biologinio lygiavertiškumo tyrimo (CPMP/EWP/QWP/1401/98 ir EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

Buvo numatyta, kad atliekant tyrimą, kai preparatai skiriami pacientams po valgio, išskirčių bus abiejose tyrimo grupėse (tiriamojo vaistinio preparato ir pradinio vaistinio preparato grupėse).

CHMP atkreipė dėmesį, kad rezultatai neprieštarauja turimai viešai paskelbtai informacijai apie pantoprazolio preparatų sąveiką su maistu, kurioje aprašoma galima uždelsta preparato absorbcija ir kintamumo didėjimas.

Analizės metodai ir farmakokinetiniai kintamieji

Pareiškėjas pateikė tyrimų analizės ataskaitas. Buvo taikomi tipiniai biologinio lygiavertiškumo kriterijai, t. y. ploto po kreive (AUC) ir C_{max} santykių 90 % pasikliautinumo intervalas (PI) turi patekti į priimtą 80.00–125.00 intervalą.

Pareiškėjas pateikė kelis literatūros šaltinius pantoprazolio farmakokinetiniam kintamumui pagrįsti. Pasak *Coupe A. J. et al.* (1991), maistas gali sulėtinti skrandžio išsistūtinimą iki 10–11 valandų ir gali turėti įtakos geriamų vaistų absorbcijos laikui. Taip pat žinoma, kad kai kurių žmonių organizme su maistu išgerto pantoprazolio absorbcija gali įvykti vėliau, o farmakokinetinis kintamumas gali padidėti, tačiau apskritai manoma, jog tai neturi įtakos absorbcijos lygiui (AUC) (*Radhofer-Welte* (1999) ir *Fitton* ir *Wiseman* bei (1996) *Andersson*). Be to, JAV Maisto ir vaistų administracija viešai paskelbė duomenis apie T_{max} padidėjimą nuo 1–4 val., kai preparatai skiriami pacientams nevalgius, iki 5–12 val. (priskiriama uždelstai absorbcijai, preparatą vartojant su maistu) pradinio vaistinio preparato Protonix 20 mg ir Protonix 40 mg patvirtinimo santraukoje (angl. *US FDA Summary of Approval Protonix 20 mg and Protonix 40 mg*).

Įrodyta, kad tokios pantoprazolio uždelstos absorbcijos poveikis vaisto veiksmingumo požiūriu pavienių pacientų organizme yra svarbus AUC, bet ne Cmax, kadangi AUC tarpusavyje susijęs su rūgšties sekrecijos slopinimo laipsniu (*Hatlebakk (1996), Thompson (1997)*).

Dėl šio kinetinio pokyčio, kuris dažnai pasireiškia vartojant pantoprazolį, pantoprazolio preparatų ES preparato charakteristikų santraukoje nurodyta „*prieš valgį nuryti visą tabletę ir užgerti vandeniu*“.

Mėginių ėmimo tvarkaraštis

Europos gairėse yra nustatyti biologinio įsisavinamumo ir biologinio lygiavertiškumo tyrimų modelio kriterijai (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Mėginių ėmimo tvarkaraštis turi būti sudarytas taip, kad būtų galima tinkamai įvertinti Cmax, ir turi apimti visą koncentracijos kraujo plazmoje laiko kreivę, kad būtų galima atlikti patikimą absorbcijos lygio vertinimą.

Apskritai šis tikslas pasiekiamas, kai skaičiavimais grindžiamas AUC lygus bent 80 % iki begalybės ekstrapoliuoto AUC. Jei būtinas patikimas galutinės eliminacijos pusperiodžio įvertinimas, jį reikėtų skaičiuoti surinkus bent tris – keturis mėginius galutinės logaritminės tiesinės fazės (angl. *terminal log linear phase*) metu.

Atsižvelgiant į maždaug 1 val. galutinį eliminacijos pusperiodį, nuspręsta, kad tris kartus už eliminacijos pusperiodį ilgesnio laikotarpio pakanka, kad būtų apimta 83 % vaisto eliminacija, o penkis kartus už eliminacijos pusperiodį ilgesnio laikotarpio pakanka beveik visiškai vaisto eliminacijai. Todėl nuspręsta, kad 15 val. laikotarpio pakanka, kad būtų galima įvertinti bent 80 % viso AUC, kaip rekomenduojama gairėse.

Tyrimo mėginių ėmimo tvarkaraštį pareiškėjas nustatė, atsižvelgdamas į bendrąją informaciją iš turimų viešai paskelbtų informacijos šaltinių, kuriuose apskritai patvirtinamas skrandžio ištuštinimo laiko intervalas nuo mažiau nei 1 val. iki maždaug 5 val. (vartojant skirtingą maistą).

Atsižvelgiant į pagrindinės analizės rezultatus, pareiškėjas įvertino biologinio nelygiavertiškumo tikimybę ir nustatė, kad ji yra mažesnė nei 1 % pagal Cmax ir 0,02 % pagal AUClast.

Remdamasis tyrimo rezultatais, CHMP padarė išvadą, kad tikimybė, jog tiriamojo ir pradinio vaistinių preparatų farmakokinetinis mechanizmas skiriasi yra itin maža, atsižvelgiant į tai, kad biologinis lygiavertiškumas buvo akivaizdžiai įrodytas atlikus pagrindinę ir antrinę (visą išmatuojamų verčių) analizes.

Patvirtinamasis farmakokinetinis tyrimas (tyrimo kodas 2009-2106)

Pareiškėjas pateikė kito patvirtinamojo tyrimo, atlikto preparatus skiriant pacientams po valgio, kurio metu galutinis mėginių ėmimo laikas – 30 val., rezultatus. Šio tyrimo tikslas buvo patikrinti maisto poveikį šių dviejų pantoprazolio preparatų kinetinėms savybėms ir stabilumui ir (arba) skilimui, nenustatytą dozę išskrovimo riziką ir atmesti preparatų skirtumų tikimybę.

Tyrimas atliktas preparatus skiriant pacientams pavalgius riebius ir labai kaloringus pusryčius, kurie patiekti likus 30 min. iki vaisto skyrimo. Mėginiai buvo nedelsiant išsaugoti -25°C laipsnių temperatūroje ir perkelti į analizės laboratoriją. Išplovimo (angl. *wash-out*) fazės trukmė buvo 7 dienos.

CHMP nusprendė, kad laikas nuo pusryčių, kuriam praėjus tiriamieji išgėrė vaistus (30 minučių), buvo pakankamai trumpas. Stebėjimo laikotarpio pabaigoje mėginių ėmimo laikai buvo pailginti, tai tikriausiai buvo padaryta atsižvelgus į ankstesnio tyrimo trūkumus. 30 val. stebėjimo laikotarpis viršijo pantoprazolio tyrimams taikomuose reikalavimuose nustatytą būtinajį laiką – 24 val. Atsižvelgiant į trumpą preparato eliminacijos pusperiodį, išplovimo fazė buvo pakankamai ilga.

CHMP padarė išvadą, kad bendras tyrimo modelis yra priimtinas.

Kadangi ankstesniuose biologinio lygiavertiškumo tyrimuose ir patvirtinamajame tyrime buvo naudojami skirtingų serijų vaistai, pareiškėjas pateikė palyginamuosius šių skirtingų serijų vaistų tirpumo tyrimus, esant pH 6 ir pH 6.8. Įrodyta, kad esant šioms dviem skirtingoms pH vertėms, vaistų tirpumas panašus.

Tirtos populiacijos

Pareiškėjas pateikė duomenis apie patvirtinamajam tyrimui atrinktą tiriamųjų populiaciją. Atrankos metu buvo taikomi įprastiniai įtraukimo ir neįtraukimo į sveikų savanorių tyrimus kriterijai, siekiant atmesti su tyrimu susijusia liga sergančius tiriamuosius.

CHMP pripažino, kad įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai, į tyrimą įtraukti tiriamieji, protokolo nuokrypių skaičius ir rūšis buvo priimtini.

Analizės metodai. Tyrimai, atlikti preparatus skiriant pacientams nevalgius ir po valgio

Analizės metodai dokumentais pagrįsti analizės ataskaitoje ir pakartotinio patvirtinimo ataskaitoje. CHMP nusprendė, kad bendras analizės pagrindimas dokumentais yra patenkinamas, tačiau iškėlė ilgalaikio stabilumo klausimą kaip pagrindinį prieštaravimą ir paprašė pareiškėjo pateikti ilgalaikio stabilumo tyrimo duomenis, atsakant į patvirtinto dar neišspręstų klausimų sąrašo klausimus.

Farmakokinetiniai kintamieji

Pirminė analizė atlikta su AUC_{last} ir C_{max}, taikant logaritmiškai transformuotus santykius ir 90 % pasikliautinumo intervalus (PI). Buvo taikomi tipiniai biologinio lygiavertiškumo kriterijai, t. y. AUC ir C_{max} santykių 90 % PI turi pateikti į priimtą 0.80–1.25 intervalą.

Apskaičiuotas vidutinis tiriamojo preparato santykis su referenciniu vaistiniu preparatu – 85.6, 90 % pasikliautinumo intervalams siekiant 77,6–95,6 %. Pareiškėjas atkreipė dėmesį, kad esant apibrėžtomis aplinkybėms, kaip antai pantoprazolio atveju, didesnis C_{max} intervalas (75–133 %) gali būti priimtinas, *jei jis pagrįstas, visų pirma sprendžiant susirūpinimą dėl saugumo ar veiksmingumo pacientams, pereinantiems nuo vieno preparato prie kito, keliančius klausimus*. Didesnis biologinio lygiavertiškumo priimtimumo intervalas (75–133 %) laikomas pagrįstu, kadangi nustatyta, jog pantoprazolio kintamumas gali būti labai didelis, kai jis skiriamas pacientams po valgio.

Pareiškėjas pagrindė **labai didelį pantoprazolio farmakokinetinių savybių kintamumą**, kai preparatas vartojamas po valgio, nurodydamas biofarmacijos klasifikacijos sistemą (angl. *biopharmaceutical classification system, BCS*). Pagal šią sistemą pantoprazolis priskiriamas prie negalutinės BCS III klasės, t. y. prie labai tirpių ir mažai skvarbių vaistų. Pasak *Fleisher et al (1996)* ir *de Campos et al (2007)*, BCS III klasės vaistų farmakokinetinių savybių kintamumas yra labai didelis, kai jie vartojami su maistu, nes dėl natūralių fizinių kliūčių sumažėja vaisto absorbcija. Ištyrus pavienius pacientus, įrodyta, kad AUC (bet ne C_{max}) yra tarpusavyje susijęs su rūgšties sekrecijos slopinimo laipsniu, o tai yra tarpusavyje susiję su padidėjusio rūgštingumo sukeltų ligų išgydymu, ir kad nėra jokio laikino ryšio tarp didžiausios preparato koncentracijos kraujo plazmoje ir didžiausio protonų siurblio inhibitorių sukeliama rūgšties sekrecijos slopinimo laipsnio (*Hatlebakk (1996)*).

CHMP atkreipė dėmesį, kad C_{max} nustatyto pasikliautinumo intervalo padidėjimas nebuvo iš anksto apibrėžtas tyrimo protokole. Nors atrodo, kad nustatyti parametrai, atliekant analizę taikyti metodai ir sėkmingo tyrimo kriterijai yra tipiniai ir jie laikomi priimtinais, CHMP paprašė pareiškėjo paaiškinti su parametru C_{max} susijusį biologinį lygiavertiškumą, kurio nepavyko įrodyti tyrimo ataskaitoje.

Pareiškėjas atsakė, kad pantoprazoliui gali būti taikomas ne toks griežtas reikalavimas ir pateikė ataskaitą apie numatytą uždelstos pantoprazolio absorbcijos klinikinę svarbą, nustatytą atliekant tyrimą 2009-2106. Pirmojoje eksperto ataskaitos dalyje pateikiami pagrindiniai faktai apie pantoprazolio farmakokinetines ir farmakodinamines savybes: anksčiau žinotos pantoprazolio savybės – 77 % biologinis įsisavinamumas, tik šiek tiek uždelsta absorbcija, didesnis kintamumas, bet nepakitęs absorbcijos greitis ir lygis, kai preparatas skiriamas su maistu. Vėliau ekspertas nurodė du naujesnius tyrimus (*De Campos DR et al: Drug Res (2007)*, *Filipe A et al.: Drug Res (2008)*; ir *Mendes: Drug Res (2008)*), kurie atskleidė, kad pantoprazolį skiriant su maistu gali sumažėti C_{max} ir AUC, o preparato absorbcija gali būti smarkiai uždelsta.

Ekspertas nurodė tyrimo 2009-2106 rezultatus ir padarė išvadą, kad dozės iškrovimo poveikio nėra ir kad nustatyta uždelsta sekrecijos slopinimo poveikio pradžia yra susijusi su pirmąja doze, o vėlesnės dozės turi tik nedidelės įtakos rūgšties sekrecijos slopinimui.

CHMP atkreipė dėmesį, kad tiriamojo ir pradinio vaistinių preparatų C_{max} skirtumas neturi klinikinės reikšmės. CHMP padarė išvadą, kad abu preparatai yra lygiaverčiai ir lygiaverčiai terapiniu požiūriu ir kad nekyla jokie pavojaus pacientų klinikiniam gydymui.

Saugumo tyrimų rezultatai

Tyrimo metu pranešta apie 80 nepageidaujamų reiškinių. Visi šie nepageidaujami reiškiniai buvo lengvi, kai kurie nepageidaujami reiškiniai galiausiai buvo susieti su tiriamuoju vaistiniu preparatu. Pasibaigus tyrimui atlikus laboratorinius vertinimus, 11 tiriamųjų laboratorinių tyrimų rezultatai neatitiko normų. Visi nukrypimai nuo normos, išskyrus vieną, buvo priskirti prie kliniškai nereikšmingų nukrypimų nuo normos arba pareiškėjo atlikto tolesnio stebėjimo metu jau buvo pašalinti. Tyrimo metu nė vienas tiriamasis nemirė ir nepranešta apie jokių rimtus ar kitus reikšmingus nepageidaujamus reiškinius.

CHMP padarė išvadą, kad atsižvelgiant į pateiktus duomenis, negalima nustatyti jokių rūpestį dėl saugumo keliančių klausimų.

Nenustatytas preparatų skirtumas

Tyrimo PAN-2006-006 (Sąveika su maistu) įvadas

Pareiškėjas pateikė pagrindinę kraujo plazmos mėginių, išskyrus tyrimo PAN-2006/006 išskirtis, analizę, taip pat visos imties, į kurią įtraukti visi atvejai, analizę. Be to, šiame atsakyme pateiktais ir aptartais duomenimis apie preparatų *in vitro* netirpumą virškinimo sistemoje ir *in vitro* tirpumą pagrįsta išvada, kad preparatai biologiškai lygiaverčiai.

Pagrindinė analizė

Pagal protokole nurodytus iš anksto nustatytus kriterijus atlikta statistinė analizė pateikta kaip pagrindinė analizė. Siekiant atlikti pagrindinę analizę, išskirtims priskirti savanorių tyrimo duomenys nebuvo įtraukti į šios analizės duomenis. Atliekant statistinę analizę, ekstrapoliacija ir įrašymas nebuvo taikomi.

Antrinė analizė

Naudojant visus skaičiais išreikštus visų savanorių tyrimo duomenis atlikta statistinė analizė pateikta kaip antrinė analizė. Į analizę įtraukti visi turimi duomenys, netaikant įrašymo ar ekstrapoliacijos.

CHMP pripažino visos imties, į kurią įtraukti visi atvejai, analizę ir padarė išvadą, jog abu preparatai, kurie buvo tiriami, gali būti laikomi biologiškai lygiaverčiais.

Patvirtinamasis sąveikos su maistu tyrimas 2009-2106

Atliekant šį tyrimą, AUC atitiko būtiną biologinio lygiavertiškumo priimtino intervalo (80–125). C_{max} pasikliautinumo intervalas (77,6–95,6%) yra šiek tiek mažesnis nei priimtino intervalo (80–125), tačiau kintamumas lyginant pavienius tiriamuosius (2 laikotarpių 2 sekų modelis) yra didesnis nei 30 % (t. y. 36 %), panašiai kaip ir nurodyta literatūroje apie pantoprazolį.

Atsižvelgdamas į pateiktus duomenis, CHMP padarė išvadą, kad nėra jokio klinikinio požiūriu reikšmingo preparatų skirtumo.

CHMP taip pat patvirtino dar neišspręstų klausimų sąrašą, kuriame pareiškėjo paprašyta išsamiau paaiškinti dar neišspręstus klausimus.

Pagrindinis rūpestį keliantis klausimas. Neišspręstų klausimų sąrašo 1 klausimas: Pareiškėjo buvo paprašyta pateikti ilgalaikį užšaldytos kraujo plazmos stabilumą pagrindžiančius dokumentus, kad dokumentais būtų visiškai pagrįstas laboratorinių vertinimų tikslumas.

Pareiškėjas pateikė papildomą patvirtinimo tyrimą. Jame pateikti prašyti duomenys apie ilgalaikį žmogaus kraujo plazmos mėginių stabilumą bei duomenys apie pradinių tirpalų ilgalaikį stabilumą (749 dienos -25°C temperatūroje) ir automatinio bandinių ėmiklio stabilumą (122,5 val. 5°C temperatūroje).

Visų tyrimų rezultatai patenkinami, išskyrus nedidelius nuokrypius. Kalbant apie ilgalaikį stabilumą, nustatyta, kad pantoprazolio koncentracija sumažėjo 6–8 % nominalaus kiekio, o tai yra priimtina.

Pateikti išsamūs žmogaus mėginių ilgalaikio stabilumo tyrimo duomenys.

CHMP nusprendė, kad pareiškėjas tinkamai atsakė į klausimą ir pateikė duomenis bei papildomus duomenis, susijusius su pantoprazolio stabilumu skirtingomis sąlygomis. Visų tyrimų rezultatai buvo priimtini. CHMP nusprendė, kad šis klausimas išspręstas.

Kiti rūpestį keliantys klausimai. Neišspręstų klausimų sąrašo 1 klausimas: Pareiškėjo buvo paprašyta patikslinti naujajame biologinio lygiavertiškumo tyrime naudoto referencinio preparato kilmę ir pavadinimą.

Pareiškėjas nurodė, kad atliekant visus biologinio lygiavertiškumo tyrimus buvo naudojamas Ispanijoje parduodamas referencinis preparatas Pantecta. Tyrimuose Pan 2006/006 ir Pan 2006/007 naudoto preparato gamintojas buvo „Altana“, o tyrime 2009-2106 – „Nycomed“. Pavadinimas pasikeitė dėl bendrovės kontrolinio akcijų paketo perdavimo. Taip pat pateiktas pacientams skirtos informacijos apie referencinį preparatą lapelis.

CHMP nusprendė, kad pareiškėjo atsakymas priimtinas. Informacija apie pradinį preparatą paaiškinta pakankamai.

Neišspręstų klausimų sąrašo 2 klausimas: Pareiškėjo buvo paprašyta nurodyti atliekant naująjį tiriamojo preparato biologinio lygiavertiškumo tyrimą naudotų vaistų serijos dydį.

Savo atsakyme pareiškėjas dar kartą patikino, kad pirmiau minėti duomenys yra tikslūs. Be to, pateiktas išsamus (tiriamojo ir referencinio preparatų) analizės pažymėjimas, kuriame nurodyta, kad visi rezultatai atitiko specifikacijas.

CHMP nusprendė, kad šis klausimas išspręstas.

Neišspręstų klausimų sąrašo 3 klausimas: Pareiškėjo buvo paprašyta pateikti atliekant naująjį biologinio lygiavertiškumo tyrimą gautus papildomus tiriamojo ir referencinio preparatų farmakokinetinius vertinimus, išreikštus vėlavimo laikais ir ekstrapoliuoto AUC procentine dalimi.

Pareiškėjas pateikė vėlavimo laikų ir ekstrapoliuoto AUC procentinės dalies vertinimą. Be to, pateikti atlikus tyrimą 2009-2106 gauti farmakokinetiniai parametrai. Pareiškėjas parodė, kad pacientų, kurių ekstrapoliuoto AUC procentinė dalis padidėjo, skaičius buvo labai nedidelis, o abiejų svarbių parametru kintamumas buvo labai didelis.

CHMP padarė išvadą, kad ekstrapoliuoto AUC procentinės dalies vertinimas parodė, jog mėginių ėmimo laikotarpis (mėginių ėmimo laikai) buvo visiškai tinkamas. Vėlavimo laiko vertinimas atskleidė kliniškai nereikšmingus skirtumus, susijusius su uždelsta šiuose dviejuose preparatuose esančio pantoprazolio absorbcija.

Taigi, nuspręsta, kad abu rezultatai yra visiškai priimtini.

SPRENDIMO PRIIMTI TEIGIAMĄ NUOMONĘ PAGRINDAS

Kadangi

CHMP nusprendė, kad argumentai, kuriais pagrįsti šie tyrimo modelio aspektai, yra patenkinami:

- mėginių ėmimo tvarkaraštis,
- išankstinis išskirčių apibrėžimas,
- patvirtinamojo tyrimo rezultatai, tirpumo tyrimas ir užšaldytos kraujo plazmos ilgalaikio stabilumo tyrimo rezultatas;

CHMP nuomone, tiriamojo ir pradinio vaistinių preparatų biologinis lygiavertiškumas buvo įrodytas ir kai šie preparatai skiriami pacientams po valgio;

CHMP rekomendavo suteikti rinkodaros teises, jei bus įvykdytos IV priede nurodytos sąlygos. Galiojantys preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis yra galutiniai jų variantai, dėl kurių sutarta koordinavimo grupės procedūros metu, kaip nurodyta preparato Pantoprazole Bluefish ir susijusių pavadinimų vaistų (žr. I priedą) III priede.

III PRIEDAS

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA,
ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS**

Galiojanti preparato charakteristikų santrauka, ženklėjimas ir pakuotės lapelis yra galutinės versijos, patvirtintos koordinavimo grupės.

IV PRIEDAS
RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO SĄLYGOS

SĄLYGOS, SUSIJUSIOS SU SAUGIU IR VEIKSMINGU VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMU

Pareiškėjas įsipareigojo atnaujinti preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį, atsižvelgdamas į tebevykstančios Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnyje numatytos preparato charakteristikų santraukos suderinimo su referenciniu preparatu Protium ir susijusių pavadinimų vaistais procedūros rezultatus.