

**PIELIKUMS I**

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA, STIPRUMI, LIETOŠANAS VEIDS, REĢISTRĀCIJAS  
APLIECĪBU ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS**

<b><u>Dalībvalsts</u></b> <b><u>ES/EEZ</u></b>	<b><u>Pieteikuma iesniedzējs</u></b>	<b><u>Piešķirtais nosaukums</u></b>	<b><u>Stiprums</u></b>	<b><u>Zāļu forma</u></b>	<b><u>Lietošanas veids</u></b>
Austrija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zviedrija	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Zarnās šķīstošā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zviedrija	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Zarnās šķīstošā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zviedrija	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero-tabletter	20 mg 40 mg	Zarnās šķīstošā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zviedrija	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg 40 mg	Zarnās šķīstošā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zviedrija	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Zarnās šķīstošā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zviedrija	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv-ellenálló tableta	20 mg 40 mg	Zarnās šķīstošā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zviedrija	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistant tablet	20 mg 40 mg	Zarnās šķīstošā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm	Pantoprazolo Bluefish	20 mg 40 mg	Zarnās šķīstošā tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u> <u>ES/EEZ</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
	Zviedrija				
Nīderlande	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zviedrija	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg 40 mg	Zarnās šķīstošā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zviedrija	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg 40 mg	Zarnās šķīstošā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zviedrija	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Zarnās šķīstošā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zviedrija	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Zarnās šķīstošā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zviedrija	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro-resistentes	20 mg 40 mg	Zarnās šķīstošā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zviedrija	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Zarnās šķīstošā tablete	Iekšķīgai lietošanai

## **PIELIKUMS II**

### **ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN POZITĪVA ATZINUMA PAMATOJUMS**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### **PANTOPRAZOLE BLUEFISH UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)**

Pantoprazols ir protonu sūkņa inhibitors (*PPI*), kas indicēts ar skābes hipersekrēciju saistītu kuņģa-zarnu trakta slimību, piemēram, kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas, atviļņa ezofagīta (ārstēšanai un recidīva profilaksei), neerozīvas gastroezofageālā atviļņa slimības (GEAS) ārstēšanai, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu izraisītu čūlu profilaksei, Zolindžera-Elisona sindroma profilaksei un *H. pylori* izskaušanai.

*Pantoprazole Bluefish* pieteikuma decentralizētas procedūras atsaucē dalībvalsts bija Apvienotā Karaliste, bet iesaistītās dalībvalstis bija: Čehijas Republika, Vācija, Polija un Slovākija. Bioekvivalences pētījumos izmantotais oriģinālpreparāts bija *Pantecta* 40 mg, ko izstrādājis Spānijas uzņēmums *Altana Pharma AG*. Decentralizētās procedūras laikā viena no iesaistītām dalībvalstīm izteica būtiskus iebildumus par bioekvivalenci ar oriģinālpreparātu, lietojot preparātu pēc ēšanas. Tādēļ *CHMP* tika nosūtīts šāds jautājums par nopietnu potenciālu sabiedrības veselības apdraudējumu: pētījumā PAN 2006/006 (bioekvivalence, lietojot preparātu pēc ēšanas) nav atbilstoši novērtētas pārbaudāmā preparāta īpašības attiecībā uz lietošanu ēšanas laikā, un tāpēc iespējamās zāļu formas atšķirīgās īpašības pārbaudāmām zālēm un atsaucē preparātam nav droši izslēgtas. Šā pētījuma plānojumu uzskatīja par nepiemērotu šādu faktoru dēļ:

- paraugu ņemšanas laiks (tam būtu jābūt vismaz 24 h);
- protokola specifikācijas attiecībā uz atšķirīgiem gadījumiem un turpmāka atšķirīgo gadījumu izslēgšana.

*CHMP* izveidoja pieteikuma iesniedzējam adresētu jautājumu sarakstu un turpmāk risināmo jautājumu sarakstu par problēmām, kas saistītas ar bioekvivalenci oriģinālpreparātam, lietojot preparātu pēc ēšanas.

Jautājumu sarakstā *CHMP* lūdza pieteikuma iesniedzējam apspriest pētījuma, kurā vērtēta bioekvivalence pēc ēšanas, plānojumu un rezultātus attiecībā uz šādiem galvenajiem aspektiem:

- pētījuma plānojuma pamatojums, jo īpaši 15 h ilgajai paraugu ņemšanas shēmai un pamatojums sākotnējai atšķirīgo gadījumu definēšanai, pamatojoties uz labi aprakstītu un paredzamu aizkavētu pantoprazola uzsūkšanos nelielam skaitam pētījuma dalībnieku, lietojot preparātu ēšanas laikā – tas būtu jāapspriež, atsaucoties uz spēkā esošām vadlīnijām un ņemot vērā novērtējamo datu spēju izslēgt zāļu formu atšķirības, lietojot preparātu pēc ēšanas;
- pētījuma datu analīzes rezultāti un tas, kādēļ pieteikuma iesniedzējs uzskata, ka tie izslēdz zāļu formas atšķirības, lietojot preparātu pēc ēšanas;
- papildu šķīdības pārbažu rezultāti, kas paredzēti kuņģa vides imitēšanai pēc ēšanas un turpmāks atbalsts, ko šie dati sniedz kopā ar iespējamās klīniskās nozīmības/izmantojamības iztirzājumu.

Ņemot vērā jautājuma pirmo divu daļu [(i) un (ii)] pārklāšanās pakāpi, pieteikuma iesniedzējs sniedza vienu apvienotu atbildi uz abām jautājuma daļām. Atbilde uz jautājuma trešo daļu (iii) tika sniegta atsevišķi. Kopā ar atbildi pieteikuma iesniedzējs iesniedza arī bioekvivalenci apstiprinoša pētījuma (2009-2106) rezultātus, kur paraugu ņemšanas perioda ilgums bija 30 stundu.

Pamats *Pantoprazole Bluefish* pieteikuma iesniegšanai ir bioekvivalences pierādīšana starp ierosināto ģenērisko zāļu formu un oriģinālpreparātu (*Pantecta* 40 mg, ko ražo *Altana Pharma AG*, Spānija). *Bluefish Pharmaceuticals AB* iesniedza divus bioekvivalences pētījumus, kuros salīdzināta ierosinātā 40 mg zāļu forma ar atsaucē preparātu, *Pantecta* 40 mg zarnās šķīstošajām tabletēm; viens pētījums bija veikts tukšā dūšā [PAN-2006/007], bet otrs – pēc ēšanas [PAN-2006/006].

Pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka šo abu bioekvivalences pētījumu plānojumā ir ņemtas vērā spēkā esošo bioekvivalences vadlīniju (CPMP/EWP/QWP/1401/98) prasības, zināmās pantoprazola farmakokinētiskās īpašības un zāļu aprakstā dotie norādījumi par lietošanu (“lietot pirms ēšanas, nesasmalcinātā veidā, uzdzertot ūdeni”). Uzskatīja, ka mijiedarbības pētījuma ar uzturu rezultāti kopā ar bioekvivalences pierādījumu tukšā dūšā (ieteicamais lietošanas veids) un ar plašiem *in vitro* iegūtiem šķīdības datiem (paredzēti kuņģa vides imitēšanai pēc ēšanas) pietiekamā mērā izslēdz zāļu formu atšķirības, vērtējot zarnās šķīstošā apvalka veselumu un devas samazināšanās risku.

## Sākotnējie bioekvivalences pētījumi

Pieteikuma iesniedzējs prezentēja divu bioekvivalences pētījumu rezultātus, lietojot iekšķīgi vienreizēju 40 mg devu veseliem brīvprātīgajiem: **PAN-2006/007** (pētījums tukšā dūšā), **PAN-2006/006** (pētījums pēc ēšanas). Šie pētījumi bija: krusteniski, atklāti, nejaušināti ārstēšanas sekvences bioekvivalences pētījumi, kas veikti veseliem brīvprātīgajiem; tos izstrādājot, ir ņemtas vērā spēkā esošās vadlīnijas un pantoprazola farmakoloģiskais raksturojums, paildzinātais  $T_{max}$ , palielinātā variabilitāte (jo īpaši  $C_{max}$ ) un pusperioda nemainīšanās, lietojot preparātu pēc ēšanas.

Mijiedarbības pētījuma ar uzturu protokolā bija noteikti kritēriji atšķirīgiem gadījumiem, ņemot vērā sākotnējos datus, kas definēja iespējamu izslēgšanu saskaņā ar šādiem kritērijiem:

- lietojot pārbaudāmo zāļu formu, atšķirīgo gadījumu biežums nedrīkst būt lielāks kā, lietojot atsauces preparātu +20% (noapaļojot līdz tuvākam veselam skaitlim);
- gadījumu uzskata par atšķirīgu, ja ir piemērojams vismaz viens no šādiem nosacījumiem:
  - konstatēta pilnīga vai gandrīz pilnīga zāļu neuzsūkšanās ( $AUC$  pēdējais ir mazāks par 10 % vidējo atbilstošo zāļu formas vērtību);
  - ja  $T_{max}$  ir > 12 h.

Pieteikuma iesniedzējs pierādīja, ka atšķirīgo gadījumu “sākotnēja definēšana” atbilst spēkā esošai vadlīnijai par bioekvivalences pētījumiem (CPMP/EWP/QWP/1401/98 un EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

Tika pieņemts, ka pētījumā, kurā preparātus lieto pēc ēšanas, atšķirīgi gadījumi būs abās pētījuma grupās (pārbaudāmā un oriģinālpreparāta grupā).

CHMP ņēma vērā, ka rezultāti atbilda pieejamajai publicētajai informācijai par pantoprazola zāļu formu mijiedarbību ar uzturu, kas raksturo iespējamu vēlnu uzsūkšanos un variabilitātes palielināšanos.

## Analītiskās metodes un farmakokinētikas mainīgie parametri

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza pētījumu analītiskos ziņojumus. Tika izmantoti standarta bioekvivalences kritēriji, t. i., 90 % TI  $AUC$  un  $C_{max}$  attiecībām jābūt pieņemtajā diapazonā no 80,00 līdz 125,00.

Pieteikuma iesniedzējs prezentēja vairākas literatūras atsauces, lai pamatotu pantoprazola farmakokinētikas variabilitāti.

Saskaņā ar *Coupe A.J. et al. (1991)* uzturs var aizkavēt kuņģa iztukšošanos pat par 10–11 stundām un līdz ar to var ietekmēt iekšķīgi lietotu zāļu uzsūkšanās laiku. Zināms arī, ka pantoprazolam raksturīga vēlīna uzsūkšanās un palielināta farmakokinētiskā variabilitāte dažiem cilvēkiem, ja to lieto ēšanas laikā, taču uzskata, ka uzsūkšanās apjoms [ $AUC$ ] kopumā nemainās (*Radhofer-Welte, 1999, un Fitton un Wiseman un 1996 Andersson*). Turklāt  $T_{max}$  palielināšanās no vienas līdz četrām stundām tukšā dūšā līdz 5–12 stundām (saistībā ar aizkavētu uzsūkšanos, lietojot ēšanas laikā) aprakstīta FDA publicētajā oriģinālpreparāta, *Protonix 20 mg* un *Protonix 40 mg*, reģistrācijas kopsavilkumā. [*ASV FDA Protonix 20 mg un Protonix 40 mg reģistrācijas kopsavilkums*].

Tika pierādīts, ka šādas pantoprazola uzsūkšanās aizkavēšanās attiecībā uz zāļu efektivitāti atsevišķiem pacientiem nozīmīgi ietekmē  $AUC$ , bet ne  $C_{max}$ , jo  $AUC$  korelē ar skābes sekrēcijas nomākuma pakāpi [*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*].

Šādas kinētikas izmaiņas pantoprazolam rodas bieži un tādēļ pantoprazola zāļu aprakstā Eiropas Savienībā norādīts: “Lietot pirms ēšanas, nesasmalcinātā veidā, uzdzērot ūdeni.”

## Paraugu ņemšanas shēma

Eiropas vadlīnijās ir noteikti biopieejamības un bioekvivalences pētījumu plānojuma kritēriji (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Līdz ar to plānotajai paraugu ņemšanas shēmai jāsniedz atbilstošs  $C_{max}$  aprēķins un pietiekami jānosedz plazmas koncentrācijas laika līkne, lai varētu droši aprēķināt uzsūkšanās apjomu.

Tas kopumā tiek nodrošināts, ja pēc mērījumiem iegūtais  $AUC$  ir vismaz 80 %  $AUC$ , kas ekstrapolēts līdz bezgalībai. Ja nepieciešams drošs terminālā pusperioda aprēķins, tas jāveic, paņemot vismaz trīs līdz četrus paraugus terminālā logaritmiskā lineārā fāzē.

Ņemot vērā, ka terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni viena stunda, uzskatīja, ka trīs reizes lielāks pusperiods ir pietiekams, lai nodrošinātu 83 % zāļu elimināciju, un piecas reizes lielāks pusperiods ļautu veikt gandrīz pilnīgu elimināciju. Tādēļ, lai kvantitatīvi novērtētu vismaz 80 % kopējā *AUC*, saskaņā ar vadlīniju ieteikumiem bija nepieciešams vismaz 15 stundu ilgs periods.

Pieteikuma iesniedzējs noteica paraugu ņemšanas shēmu veiktajā pētījumā, ņemot vērā vispārējo informāciju, kas pieejama publicētajās atsaucēs, kas kopumā atbalstīja kuņģa iztukšošanās ātrumu no mazāk nekā vienas stundas līdz aptuveni piecām stundām, lietojot dažādu uzturu.

Ņemot vērā galvenās analīzes rezultātus, pieteikuma iesniedzējs vērtēja bioekvivalences iespējamību un konstatēja, ka tā ir mazāka par 1 % *C<sub>max</sub>* un 0,02 % *AUC* pēdējā.

Pamatojoties uz pētījuma rezultātiem, *CHMP* secināja, ka farmakokinētikas mehānisma atšķirības pārbaudāmajam un oriģinālpreparātam ir ļoti maz ticamas, ņemot vērā, ka galvenajā un sekundārajā analīzē skaidri pierādīta bioekvivalence (pilnīga analīze ar izmērāmām vērtībām).

### **Apstiprinošs farmakokinētikas pētījums (pētījuma kods: 2009-2106)**

Pieteikuma iesniedzējs prezentēja apstiprinoša pēc ēšanas veikta pētījuma rezultātus, kurā pēdējais parauga ņemšanas brīdis bija pēc 30 stundām. Šā pētījuma mērķis bija novērtēt uztura ietekmi uz divu pantoprazola zāļu formu kinētiku un to stabilitāti/sadalīšanos, devas nesamazināšanos, kā arī izslēgt zāļu formu atšķirības. Pētījumu veica pēc ēšanas: 30 minūtes pirms zāļu lietošanas tika pasniegtas sārtīgas brokastis ar augstu kaloriju saturu. Paraugus pēc paņemšanas nekavējoties uzglabāja -25°C temperatūrā un nosūtīja uz analītisko laboratoriju. Zāļu izvadīšanas periods no organisma bija septiņas dienas.

*CHMP* uzskatīja, ka zāļu lietošana pēc brokastīm (30 minūtes) bija pietiekami ātra. Paraugu ņemšanas laiki tika pagarināti novērošanas perioda beigās, šķiet, ņemot vērā iepriekšējā pētījuma vājās vietas. 30 stundu novērošanas periods pārsniedza minimālo prasību pantoprazola pētījumiem, kas ir 24 stundas. Zāļu izvadīšanas periods no organisma bija pietiekami ilgs, ņemot vērā savienojuma īso pusperiodu. *CHMP* secināja, ka kopumā pētījuma plānojums ir pieņemams.

Tā kā iepriekšējos bioekvivalences pētījumos un apstiprinošajā pētījumā tika izmantotas dažādas sērijas, pieteikuma iesniedzējs prezentēja salīdzinošus šķīdības pētījumus pH 6 un 6,8 apstākļos šīm atšķirīgām sērijām. Šīm divām pH vērtībām pierādītas līdzīgas šķīdības vērtības.

### ***Pētītā populācija***

Pieteikuma iesniedzējs prezentēja apstiprinošam pētījumam atlasīto populāciju. Lai izslēgtu pacientus ar nozīmīgām slimībām, tika izmantoti parastie ar veselīgiem brīvprātīgajiem veiktajiem pētījumiem piemērojamie iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji.

*CHMP* atzina, ka iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji, kā arī iekļautie cilvēki, protokola noviržu skaits un veids ir pieņemams.

### ***Analītiskās metodes – pētījumi tukšā dūšā un pēc ēšanas***

Analītiskās metodes bija dokumentētas analītiskajā ziņojumā un atkārtotas validācijas ziņojumā.

*CHMP* uzskatīja, ka kopumā analītiskā dokumentācija ir apmierinoša, taču kā galveno iebildumu uzsvēra jautājumu par ilgtermiņa stabilitāti un lūdza pieteikuma iesniedzējam iesniegt ilgtermiņa stabilitātes datus, atbildot uz izveidoto risināmo jautājumu sarakstu.

### ***Farmakokinētikas mainīgie parametri***

Primāro analīzi veica ar *AUC* pēdējo un *C<sub>max</sub>*, izmantojot logaritmiski transformētas attiecības un 90 % ticamības intervālus (TI). Tika izmantoti standarta bioekvivalences kritēriji, t. i., 90 % TI *AUC* un *C<sub>max</sub>* attiecībām jābūt pieņemtajā diapazonā no 0,80 līdz 1,25.

Vidējā attiecība “pārbaudāmais preparāts pret atsauces preparātu” tika aprēķināta kā 85,6 ar 90 % ticamības intervālu 77,6 – 95,6 %. Pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka noteiktās situācijās pantoprazolam var būt pieņemams lielāks  $C_{max}$  intervāls (75–133 %) “ja pamatots, jo īpaši risinot nekaitīguma vai iedarbīguma problēmas pacientiem, kuriem mainīta zāļu forma”. Plašāku pieņemamības intervālu (75–133%) bioekvivalencei uzskata par pamatotu, jo konstatēts, ka, lietojot to pēc ēšanas, pantoprazola farmakokinētika ir ļoti mainīga.

Pieteikuma iesniedzējs pamatoja **ļoti mainīgo pantoprazola farmakokinētiku** pēc uztura uzņemšanas, atsaucoties uz biofarmaceitiskās klasifikācijas sistēmu (BCS). Saskaņā ar to pantoprazolu klasificē kā iespējamu BCS III grupas pārstāvi, t. i., zāles ar augstu šķīdību un zemu caurlaidību. *Fleisher et al, 1996 un de Campos et al. 2007*, aprakstīja, ka BCS III grupas zālēm ir ļoti mainīga farmakokinētika, lietojot ēšanas laikā, jo uzsūkšanos mazina vienkāršas fizikālas barjeras. Atsevišķiem pacientiem pierādīts, ka  $AUC$ , bet ne  $C_{max}$ , korelē ar skābes sekrēcijas nomākuma pakāpi, kas, kā zināms, korelē arī ar skābi saistītu slimību izārstēšanu, un ka nepastāv saistība laikā starp maksimālo koncentrāciju plazmā un maksimālo skābes sekrēcijas nomākumu, ko izraisa protonu sūkņa inhibitori [*Hatlebakk, 1996*].

CHMP ņēma vērā, ka standarta ticamības intervāla paplašināšana  $C_{max}$  nebija prospektīvi definēta pētījuma protokolā. Noteiktie rādītāji, analīzei izmantotās metodes un veiksmes kritēriji ir standarta, un tos uzskata par pieņemamiem; tomēr CHMP lūdza pieteikuma iesniedzējam izskaidrot, kādēļ nav pierādīta bioekvivalence attiecībā uz  $C_{max}$  parametru pētījuma ziņojumā.

Pieteikuma iesniedzējs atbildēja, ka uz pantoprazolu var attiecināt mazāk stingras prasības, un iesniedza ziņojumu par paredzamo vēlinas pantoprazola uzsūkšanās klīnisko nozīmi, kas novērota pētījumā 2009-2106. Tā pirmajā daļā eksperta ziņojumā atspoguļoti pamatfakti par pantoprazola farmakokinētiku un farmakodinamiku: jau iepriekš zināmas pantoprazola īpašības – 77 % biopieejamība un tikai mērena uzsūkšanās aizkavēšanās, palielināta variabilitāte, bet nemainīts uzsūkšanās ātrums un apjoms, lietojot kopā ar uzturu. Pēc tam eksperts atsaucās uz diviem jaunākiem pētījumiem (*De Campos DR et al: Drug Res 2007; Filipe A et al. Drug Res 2008; and Mendes Drug Res 2008*), kuros atklāts, ka pantoprazola lietošana kopā ar uzturu var izraisīt  $C_{max}$  un  $AUC$  samazināšanos un ievērojami aizkavēt uzsūkšanos.

Eksperts atsaucās uz pētījuma 2009-2106 rezultātiem un secināja, ka nav vērojams devas samazināšanās efekts, ka aizkavēts sekrēciju nomācošās darbības sākums novērots atbilstoši pirmajai devai, un turpmākās devas skābes sekrēcijas nomākumu ietekmēja nedaudz.

CHMP ņēma vērā, ka  $C_{max}$  atšķirībām starp pārbaudāmām zālēm un oriģinālpreparātu nav klīniskas nozīmes. CHMP secināja, ka abas zāļu formas ir līdzvērtīgas un terapeitiski ekvivalentas un ka nav riska, veicot pacientu klīnisku ārstēšanu.

### ***Nekaitīguma rezultāti***

Pētījuma laikā ziņots par 80 nevēlamu blakusparādību gadījumiem. Tie visi bija viegli, un dažas nevēlamās blakusparādības, iespējams, bija saistītas ar pētāmajām zālēm. Laboratoriskie novērtējumi pēc pētījuma liecināja par laboratoriskām novirzēm kopumā 11 pacientiem. Visus gadījumus, izņemot vienu, klasificēja kā klīniski nenozīmīgus vai atrisinātus, kad pieteikuma iesniedzējs veica novērošanu. Nāves gadījumu nebija, un pētījuma laikā nebija vērojamas nopietnas vai citas nozīmīgas nevēlamas blakusparādības. CHMP secināja, ka iesniegtie dati nerada bažas par šo zāļu nekaitīgumu.

### **Atšķirību neesamība starp zāļu formām**

#### ***Iepazīstināšana ar pētījumu PAN-2006-006 par mijiedarbību ar uzturu***

Pieteikuma iesniedzējs prezentēja galveno plazmas paraugu analīzi PAN-2006/006 pētījumā, izņemot atšķirīgos gadījumus, kā arī visas paraugkopas analīzi, ietverot visus gadījumus. Turklāt *in vitro* konstatētā noturība kuņģī un *in vitro* dati par šķīdību, kas prezentēti un apspriesti šajā atbildē, atbalsta secinājumu par bioekvivalenci.



### *Galvenā analīze*

Kā galvenā analīze tika prezentēta statistiskā analīze, kas veikta saskaņā ar iepriekš noteiktiem, protokolā norādītiem kritērijiem. Lai veiktu galveno analīzi, datus par tiem brīvprātīgajiem, kurus atzina par atšķirīgiem gadījumiem, neiekļāva analīzei izmantotajā datu kopā. Statistiskajā analīzē netika izmantota ekstrapolācija vai imputācija.

### *Sekundārā analīze*

Statistisko analīzi, kas veikta ar visiem novērtējamajiem datiem visiem brīvprātīgajiem, prezentēja kā sekundāro analīzi. Visi pieejamie dati tika iekļauti bez imputācijas vai ekstrapolācijas.

CHMP atzina visas paraugkopas analīzi, kurā iekļauti visi gadījumi, un secināja, ka abas pētītās zāļu formas var uzskatīt par bioekvivalentām.

### *Apstiprinošs pētījums par mijiedarbību ar uzturu, 2009-2106*

Šajā pētījumā AUC atbilda nepieciešamajam pieņemamības intervālam bioekvivalencei (80–125).  $C_{max}$  ticamības intervāls ir 77,6–95,6 %, kas ir nedaudz zem pieņemamības intervāla (80–125), bet variabilitāte vienam cilvēkam (divu periodu divu sekvenču plānojums) pārsniedz 30 % (36 %), līdzīgi kā literatūrā atrodamie dati par pantoprazolu.

Ņemot vērā ziņotos datus, CHMP secināja, ka nav konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības starp abiem preparātiem.

CHMP izveidoja arī risināmo jautājumu sarakstu, lūdzot pieteikuma iesniedzējam sīkāk izskaidrot neatbildētos jautājumus.

**Būtiskas bažas – Risināmo jautājumu saraksts – 1. jautājums:** pieteikuma iesniedzējam lūdza iesniegt dokumentāciju par saldētas plazmas ilgtermiņa stabilitāti, lai pilnībā dokumentētu laboratorisko novērtējumu precizitāti.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza papildu validācijas pētījumu. Tajā bija iekļauti nepieciešamie dati par cilvēka plazmas paraugu ilgtermiņa stabilitāti kopā ar informāciju par uzglabāto šķīdumu ilgtermiņa stabilitāti (749 dienas -25°C temperatūrā) un automatiskās paraugu ņemšanas ierīces stabilitāti (122,5 stundas 5°C temperatūrā).

Visās pārbaudēs ieguva apmierinošus rezultātus ar nelielām novirzēm. Vērtējot ilgtermiņa stabilitāti, konstatēta pantoprazola satura samazināšanās par 6–8 % no nominālā daudzuma, kas tika uzskatīta par pieņemamu.

Tika sniegti papildu dati par cilvēka paraugu ilgtermiņa stabilitāti.

CHMP uzskatīja, ka pieteikuma iesniedzējs ir sniedzis prasīto atbildi un iesniedzis datus kopā ar papildu informāciju par pantoprazola stabilitāti dažādos apstākļos. Visos testos iegūti pieņemami rezultāti. CHMP uzskatīja šo jautājumu par atbildētu.

**Citas bažas – Risināmo jautājumu saraksts – 1. jautājums:** pieteikuma iesniedzējam lūdza norādīt jaunajā bioekvivalences pētījumā izmantotā atsauces preparāta izcelsmi un nosaukumu.

Pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka atsauces preparāts visos bioekvivalences pētījumos bija Spānijā tirdzniecībā pieejamais *Pantecta*. Ražotājs bija *Altana* pētījumiem Pan 2006/006 un Pan 2006/007, un *Nycomed* pētījumam 2009-2106. Nosaukuma maiņa bija saistīta ar uzņēmuma pārņemšanu. Tika iesniegta arī atsauces preparāta lietošanas instrukcija.

CHMP uzskatīja pieteikuma iesniedzēja atbildi par pieņemamu. Skaidrojums par oriģinālpreparātu bija apmierinošs.

**Risināmo jautājumu saraksts– 2. jautājums:** pieteikuma iesniedzējam lūdza norādīt jaunajā bioekvivalences pētījumā izmantotā pārbaudāmā preparāta sērijas lielumu.

Pieteikuma iesniedzējs sniedza skaidrojumu par iepriekš minēto. Turklāt tika iesniegts pilns analītiskais sertifikāts (pārbaudāmam un atsauces preparātam), un visi rezultāti atbilda specifikācijām. *CHMP* uzskatīja šo jautājumu par atbildētu.

**Risināmo jautājumu saraksts – 3. jautājums:** pieteikuma iesniedzējam lūdza iesniegt papildu farmakokinētikas vērtējumu pārbaudāmām un atsauces zālēm jaunajam bioekvivalences pētījumam kā aiztures laiku un ekstrapolētā *AUC* procentuālo vērtību.

Pieteikuma iesniedzējs sniedza aiztures laika un ekstrapolētā *AUC* procentuālās vērtības vērtējumu. Turklāt tika sniegti dati par pētījumā 2009-2106 iegūtajiem farmakokinētikas parametriem. Pieteikuma iesniedzējs pierādīja, ka pacientu skaits ar palielinātu ekstrapolētā *AUC* procentuālo vērtību bija ļoti neliels, un abu interesējošo rādītāju variabilitāte bija ļoti liela.

*CHMP* secināja, ka ekstrapolētā *AUC* procentuālās vērtības novērtēšana pierāda pilnīgi piemērotu paraugu ņemšanas periodu/paraugu ņemšanas laikus. Aiztures laika novērtējums liecināja par klīniski nenozīmīgām pantoprazola uzsūkšanās aizkavēšanās atšķirībām starp abiem preparātiem. Visbeidzot abus rezultātus uzskatīja par pilnībā pieņemamiem.

## **POZITĪVA ATZINUMA PAMATOJUMS**

Ievērojot to, ka:

*CHMP* guva apmierinošu pamatojumu par pētījuma plānojumu attiecībā uz:

- paraugu ņemšanas shēmu;
- sākotnēju atšķirīgo gadījumu definēšanu;
- apstiprinoša pētījuma rezultātiem, šķīdības pārbaudēm un saldētas plazmas ilgtermiņa stabilitātes rezultātiem.

*CHMP* uzskata, ka pārbaudāmo zāļu un oriģinālpreparāta bioekvivalence ir pierādīta, arī lietojot preparātu pēc ēšanas;

*CHMP* ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību ar nosacījumiem, kas norādīti IV pielikumā. Spēkā esošais zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir galīgās redakcijas, par kurām panākta vienošanās koordinācijas grupas procedūras laikā, kā minēts III pielikumā *Pantoprazole Bluefish* un radniecīgu nosaukumu zālēm (skatīt I pielikumu).

**PIELIKUMS III**  
**ZĀĻU APRAKSTS,**  
**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāļu aprakstam, marķējuma tekstam un lietošanas instrukcijai ir nodrošināta galīgā versija, kas saskaņota koordinācijas grupas darbības procesā.

**PIELIKUMS IV**  
**REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

## **NOSACĪJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Pieteikuma iesniedzējs apņēmās atjaunināt zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju saskaņā ar notiekošās zāļu apraksta saskaņošanas procedūras rezultātiem ar atsauces preparātu *Protium* un radniecīgu nosaukumu zālēm Direktīvas 2001/83/EK 30. panta ietvaros.