

ANNESS I

**LISTA TA' L-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWIET TAL-PRODOTTI
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, L-APPLIKANT FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru UE/EEA</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Awstrija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm L-Isvezja	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magsaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Pillola gastro-rezistenti	Użu orali
Id-Danimarka	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm L-Isvezja	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Pillola gastro-rezistenti	Użu orali
Il-Finlandja	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm L-Isvezja	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero- tabletter	20 mg 40 mg	Pillola gastro-rezistenti	Użu orali
Franza	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm L-Isvezja	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg 40 mg	Pillola gastro-rezistenti	Użu orali
Il-Ġermanja	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm L-Isvezja	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magsaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Pillola gastro-rezistenti	Użu orali
L-Ungerija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm L-Isvezja	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv-ellenálló tabletta	20 mg 40 mg	Pillola gastro-rezistenti	Użu orali
L-Irlanda	Bluefish Pharmaceuticals AB	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistant tablet	20 mg 40 mg	Pillola gastro-rezistenti	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EEA</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
	Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm L-Isvezja				
L-Italja	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm L-Isvezja	Pantoprazolo Bluefish	20 mg 40 mg	Pillola gastro-rezistenti	Użu orali
L-Olanda	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm L-Isvezja	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg 40 mg	Pillola gastro-rezistenti	Użu orali
In-Norveġja	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm L-Isvezja	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg 40 mg	Pillola gastro-rezistenti	Użu orali
Il-Polonja	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm L-Isvezja	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Pillola gastro-rezistenti	Użu orali
Il-Portugall	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm L-Isvezja	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Pillola gastro-rezistenti	Użu orali
Spanja	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm L-Isvezja	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro- resistentes	20 mg 40 mg	Pillola gastro-rezistenti	Użu orali

<u>Stat Membru UE/EEA</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
L-Isvezja	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm L-Isvezja	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Pillola gastro-rezistenti	Użu orali

ANNEX II

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GĦAL OPINJONI POŻITTIVA

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' PANTOPRAZOLE BLUEFISH U ISMIJIET ASSOČJATI (ARA L-ANNESS I)

Pantoprazole huwa inibitur ta' pompa tal-proton (PPI), indikat għall-kura ta' mard gastrointestinali assoċjat ma' ipersekrezzjoni ta' aċidi bħala kura għal ulċeri gastrici u duodenali, esofagite ta' rifluss (kura u prevenzjoni ta' rikaduta) ta' mard ta' rifluss gastroesofogeali (GERD), mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi ta' prevenzjoni (NSAIDs) relatati ma' ulċeri, is-Sindromu Zollinger-Ellison, il-Qerda ta' H. pylori.

L-Istat Membru ta' Referenza (RMS) għall-proċedura deċentralizzata għal applikazzjoni ta' Pantoprazole Bluefish kien ir-Renju Unit u l-Istati Membri Kkonċernati (CMS) kienu: ir-Repubblika Ċeka, il-Ġermanja, il-Polonja u r-Repubblika Slovakkja. Il-prodott mediċinali originatur użat fl-istudju ta' bijoekwivalenza kien Pantecta 40 mg żviluppat minn Altana Pharma AG, Spanja.

Matul DCP, CMS qajmu objezzjonijiet maġġuri fir-rigward tal-bioekwivalenza mal-originatur taht kundizzjonijiet wara ikla. It-tfassib għar-Riskju Serju Potenzjali għas-Sahha Pubblika (PSRPH) li ġej ġie għaldaqstant riferut lis-CHMP: l-Istudju PAN 2006/06 (bioekwivalenza wara ikla) ma evalwax il-karatteristiċi tal-formolazzjoni tat-test adegwatament fir-rigward tat-tehid ta' ikla u għaldaqstant, il-possibbiltà ta' differenza fil-formolazzjoni bejn il-prodott tat-test u l-prodott ta' referenza ma ġietx eskluża b' mod suffiċjenti. Id-disinn ta' dan l-istudju tqies bħala wiehed mhux xieraq fir-rigward ta' dawn li ġejjin:

- ħinijiet ta' tehid ta' kampjuni (kellhom ikunu għallinqas 24 siegħa)
- speċifikazzjonijiet tal-protokoll fir-rigward ta' dawk li ma jikkonformawx, u l-eskluzjoni sussegwenti tal-dawk li ma jikkonformawx.

Is-CHMP indirizza LoQ u aktar LoQs lill-Applikant fuq kwistjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-bioekwivalenza mal-originatur taht kundizzjonijiet wara ikla.

Is-CHMP, fl-LoQ adottat, talab lill-Applikant sabiex jiddiskuti d-disinn u r-rizultati tal-istudju ta' bioekwivalenza wara ikla, fl-aspetti ewlenin li ġejjin:

- (i) Il-ġustifikazzjoni għad-disinn tal-istudju, b' mod partikolari l-iskeda ta' tehid ta' kampjuni ta' 15-il siegħa u l-iskeda għal dawk li ma jikkonformawx pre-definiti, ibbażata fuq l-assorbiment imdewwem ikkaratterizzat sewwa u mistenni ta' pantoprazole mal-ikel fi proporzjon żgħir ta' suġġetti – dan għandu jiġi diskuss b'referenza għal-linji gwida attwali u fit-termini tal-abbiltà tad-dejta evalwabbli sabiex tiġi eskluża differenza fil-formolazzjoni taht kundizzjonijiet wara ikla.
- (ii) Ir-rizultati tal-analiżi tad-dejta mill-istudju u l-għala l-applikant iqis li jeskludu differenza fil-formolazzjoni taht kundizzjonijiet wara ikla.
- (iii) Ir-rizultati ta' provi ta' dissoluzzjoni addizzjonali, imfasslin sabiex jimmimetizzaw l-ambjent gastriku taht kundizzjonijiet ta' tmigh, u l-appogg ulterjuri pprovdut minn din id-dejta flimkien mad-diskussjoni tar-relevanza klinika possibbli/applikabbiltà.

L-Applikant, minhabba l-ammont ta' affarijiet komuni bejn l-ewwel żewġ partijiet tal-mistoqsija [(i) u (ii)] għaqquad it-tweġiba tiegħu għal dawn. Ir-rispons għat-tielet parti (iii) ingħata separatament. Fi hdan ir-rispons, l-Applikant issottometta wkoll ir-rizultati tal-istudju ta' bioekwivalenza konfermatorju (2009-2106) b'perjodu ta' tehid ta' kampjuni ta' mhux aktar minn 30 siegħa.

Il-bażi tal-applikazzjoni ta' Pantoprazole Bluefish hija l-istabbiliment ta' bioekwivalenza bejn il-formolazzjoni generika proposta u l-originatur (Pantecta 40 mg minn Altana Pharma AG, Spanja). Bluefish Pharmaceuticals AB ssottomettiet żewġ studji ta' bioekwivalenza li qabblu l-formolazzjoni proposta ta' 40 mg mal-prodott ta' referenza, Pantecta 40 mg pilloli gastro-reżistenti; studju wiehed twettaq taht kundizzjonijiet ta' sawm [PAN-2006/007] u l-istudju l-iehor twettaq taht kundizzjoni wara ikla [PAN-2006/006].

L-Applikant qies li d-disinn ta' dawn iż-żewġ studji ta' bijoekwivalenza kkunsidra r-rekwiziti tal-linji gwida ta' bijoekwivalenza attwali (CPMP/EWP/QWP/1401/98), il-karatteristiċi farmakokinetiċi magħrufin ta' pantoprazole, u l-istruzzjonijiet ta' amministrazzjoni mogħtija kif dettaljati fl-SmPC ("ibla' shih mal-ilma qabel ikla"). It-tisjib mill-istudji ta' interazzjoni tal-ikel flimkien mat-turija tal-bioekwivalenza fl-istat ta' sawm (il-metodu rrakkomandat tad-dożaġġ), u bid-dejta estensiva tad-dissoluzzjoni in vitro (imfassla sabiex timmimitizza l-"ambjent" gastriku wara l-ikel) tqiesu li jeskludu adegwament differenza fil-formolazzjoni f'termini tal-integrità tal-kisja enterika u r-riskju ta' dumping tad-doża.

Studji Inizjali tal-Bioekwivalenza

L-Applikant ipprezenta r-risultati ta' żewġ studji ta' bijoekwivalenza f'doża orali waħda ta' 40 mg, f'voluntiera b'saħħithom: PAN-2006/007 (studju f'sawm), PAN-2006/006 (studju wara ikla). Dawn l-istudji kienu: studji cross-over, studji bit-tiketta mikxufa, studji ta' bijoekwivalenza ta' sekwenza ta' trattament randomizzati mwettqa f'voluntiera b'saħħithom; qiesu l-linji gwida attwali u l-karatteristiċi farmakoloġiċi ta' pantoprazole, it-T-max imtawwal, il-varjabbiltà miżjuda (b'mod speċjali Cmax), u l-half-life mhux mibdul taħt kundizzjonijiet wara ikla.

Fl-istudju ta' interazzjoni tal-ikel, il-protokoll stabbixxa kriterji għal dawk li ma jikkonformawx ibbażati fuq id-dejta pilota li ddefiniet esklużjonijiet possibbli fuq il-bażi ta' dawn li ġejjin:

- Ir-rata tal-każijiet li ma jikkonformawx mal-formolazzjoni tat-test ma għandhiex tkun ikbar mir-referenza + 20 % (imqarrba għall-eqreb valur shih).
- Każ jitqies li jkun ma jikkonformax, jekk tkun tapplika għallinqas kundizzjoni waħda minn dawn li ġejjin
 - Hemm nuqqas ta' assorbiment shih jew kważi shih tal-medicina (AUClast hija inqas minn 10% tal-valuri medji tal-formolazzjoni korrespondenti)
 - Jekk T-max huwa >12 h

L-Applikant wera li l-'predefinizzjoni' ta' dawk li ma jikkonformawx kienet konsistenti mal-gwida attwali dwar l-investigazzjoni ta' bioekwivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98 u f'EMA/CHMP/EWP/40326/2006).

Ġie antiċipat li dawk li ma jikkonformawx isehhu biż-żewġ gruppi ta' studju (grupp tat-test u l-grupp originatur) fl-istudju wara l-ikel.

Is-CHMP innota li r-risultati kienu koerenti mal-informazzjoni disponibbli ppubblikata dwar l-interazzjoni tal-ikel ta' formolazzjonijiet ta' pantoprazole, li jiddeskrivu assorbiment imdewwem potenzjali u zieda fil-varjabbiltà.

Metodi Analitiċi u Varjabbli Farmakokinetiċi

L-Applikant issottometta rapporti analitiċi għall-istudji. Intużaw kriterji standard għall-bioekwivalenza, jiġifieri s-CI ta' 90% għall-proporzjonijiet tal-AUC u tas-Cmax għandhom ikunu fi hdan il-medda aċċettata ta' 80.00-125.00.

L-Applikant ipprezenta bosta referenzi tal-litteratura sabiex jiġġustifika l-varjabbiltà tal-PK ta' pantoprazole. Skont *Coupe A.J. et al. (1991)* l-ikel jista' jdewwem it-tbattil gastriku sa 10-11-il siegħa u b'hekk jista' jinfluwenza l-ħin tal-assorbiment ta' medicini li jingħataw oralment. Pantoprazole huwa magħruf ukoll li jesebixxi assorbiment imdewwem u zieda fil-varjabbiltà farmakokinetika meta jittiehed mal-ikel f'xi individwi, għalkemm il-firxa tal-assorbiment [AUC] hija meqjusa ġeneralment bhala li mhijiex affettwata (*Radhofer-Welte, 1999, u Fitton u Wiseman u 1996 Andersson*). Barra minn hekk, zieda fit-T-max minn 1-4 sigħat taħt kundizzjonijiet ta' sawm għal bejn 5 u 12-il siegħa (attribwita għal assorbiment imdewwem mal-ikel) ġiet ippubblikata mill-FDA fis-Sommarju ta' Approvazzjoni tal-originatur tagħhom, Protonix 20 mg u Protonix 40 mg. [*US FDA Sommarju ta' Approvazzjoni Protonix 20 mg u Protonix 40 mg*].

Intwera li l-effett ta' dewmien bħal dan fuq l-assorbiment ta' pantoprazole f'termini tal-effikaċja tal-medicina, f'pazjenti individwali huwa rilevanti għall-AUC, iżda mhux għas-Cmax minhabba li l-AUC jikkorrelata mal-ammont ta' soppressjoni tal-aċidu [*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*].

Dan it-tibdil kinetiku jidher frekwenti ma' pantoprazole u huwa l-bazi l-għala s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal prodotti ta' Pantoprazole fl-UE jiddikjara: *'Ibla' shiħ mal-ilma qabel ikla'*.

Skeda tat-Tehid tal-Kampjuni

Il-Linji Gwida Ewropej jistabbilixxu l-kriterji għad-disinn tal-istudji tal-bijodisponibbiltà u tal-bioekwivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Bħala tali, l-iskeda ta' tehid ta' kampjuni ppjanata għandha tipprovdi stima adegwata tas-Cmax u għandha tkopri l-kurva tal-hin tal-koncentrazzjoni tal-plasma b'mod suffiċjenti biex tipprovdi stima affidabbli tal-ammont ta' assorbiment.

B'mod ġenerali, dan jintlaħaq jekk l-AUC miksub mill-kejl ikun għallinqas 80% tal-AUC estrapolat għall-infinità. Jekk ikun hemm bżonn ta' stima affidabbli ta' half-life terminali, din għandha tinkiseb billi jingabru għallinqas tliet kampjuni minn erbgha matul il-fażi lineari ta' log terminali. Fuq il-bazi ta' half-life ta' eliminazzjoni terminali ta' madwar siegħa, tliet darbiet il-half-life ġie kkunsidrat biżżejjed biex ikopri l-eliminazzjoni ta' 83% tal-mediċina, u hames darbiet il-half-life tqies li jippermetti eliminazzjoni kważi kompleta. Konsegwentament, perjodu ta' 15-il siegħa tqies li jkun xieraq għall-kwantifikazzjoni ta' mill-inqas 80% tal-AUC totali, kif rakkomandat fil-linji gwida.

L-Applikant stabbilixxa l-iskeda ta' tehid ta' kampjuni fl-istudju mwettaq filwaqt li qies l-informazzjoni ġenerali mir-referenzi ppubblikati disponibbli li b'mod ġenerali kienu jappoġġjaw medda ta' hin ta' tbatil gastriku ta' inqas minn siegħa għal madwar 5 sigħat fejn kien involut tehid li jvarja tal-ikel.

Mir-riżultati tal-analiżi prinċipali, il-probabbiltà għal bioekwivalenza ġiet evalwata mill-Applikant u rriżultat li kienet inqas minn 1% għal Cmax u 0.02 % għal AUClast.

Is-CHMP ikkonkluda, fuq il-bazi tar-riżultati tal-istudju, li differenza fil-mekkaniżmu PK għat-test u l-originatur hija ferm improbabli minhabba t-turija ċara ta' bioekwivalenza fl-analiżi prinċipali u fis-sekondarja (analiżi shiħa b'valuri li jistgħu jitkejlu).

Studju Farmakokinetiku Konfermatorju (kodiċi ta' studju: 2009-2106)

L-Applikant ippreżenta r-riżultati ta' studju konfermatorju addizzjonali ta' tmigh, b'punt finali ta' tehid ta' kampjuni ta' 30 siegħa. L-għan ta' dan l-istudju kien li jittestja l-effett tal-ikel fuq il-kinetiċi taż-żewġ formolazzjonijiet ta' pantoprazole u l-istabbiltà/degradazzjoni tagħhom, in-nuqqas ta' dumping tad-doża, u li jiġu esklużi differenzi fil-formolazzjoni.

L-istudju twettaq f'kundizzjonijiet wara ikla u kolazzjon mimli xaħam b'ammont għoli ta' kaloriji ġie servut 30 minuta qabel l-ghoti tal-mediċina. Il-kampjuni nħażnu minnufih f' -25°C u ġew trasferiti għall-facilità analitika. Il-fażi ta' *wash-out* kienet ta' 7 ijiem.

Is-CHMP qies li t-tehid tal-mediċina wara l-kolazzjon (30 minuta) kien qasir biżżejjed. Il-hinjiet ta' tehid ta' kampjuni ġew estiżi fi tmiem il-perjodu ta' osservazzjoni, li deħru li kienu qegħdin jikkunsidraw id-dgħjufijiet tal-istudju preċedenti. Il-perjodu ta' osservazzjoni ta' 30 siegħa qabeż ir-rekwiżit minimu għal studji b'pantoprazole, li huwa meqjus li huwa 24 siegħa. Il-fażi ta' wash-out kienet twila biżżejjed meta wiehed iqis il-half-life qasir tal-kompost.

Is-CHMP ikkonkluda li d-disinn ġenerali tal-istudju kien wiehed aċċettabbli.

Minhabba li ntuzaw lottijiet differenti fl-istudji ta' bioekwivalenza preċedenti u f'dak konfermatorju, l-Applikant ippreżenta studji ta' dissoluzzjoni komparattivi f'pH 6 u 6.8 għal dawn il-lottijiet differenti. Għal dawn iż-żewġ valuri tal-pH, ingħatat prova ta' dissoluzzjonijiet simili.

Popolazzjoni studjata

L-Applikant ippreżenta lill-popolazzjoni rekrutata għall-istudju konfermatorju. Ġew applikati kriterji normali ta' approvazzjoni u esklużjoni għall-istudji f'voluntiera b'saħħithom sabiex jiġu esklużi suġġetti b'mard relevanti. Is-CHMP għaraf li fi kriterji ta' approvazzjoni u esklużjoni, apparti s-suġġetti inkluzi, numru u tipi ta' devjazzjonijiet għall-protokoll tqiesu aċċettabbli.

Studji b'metodi analitiċi waqt sawm u tmigh

Id-dokumentazzjoni tal-metodi analitiċi kienet tinkludi Rapport Analitiku u rapport ta' Validazzjoni mill-Ġdid. Is-CHMP qies li d-dokumentazzjoni analitika ġenerali kienet waħda sodisfaċenti, madankollu reġa' qajjem il-kwistjoni ta' stabbiltà fit-tul bħala objezzjoni maġġuri u talab lill-Applikant sabiex jissottometti dejta ta' stabbiltà fit-tul fit-twegiba għal-LoOI adottat.

Varjabbli Farmakokinetiċi

L-analizi primarja twettqet fuq AUClast u Cmax, bl-użu ta' proporzjonijiet log-trasformati u 90% Intervalli ta' Fiduċja (Confidence Intervals - CIs). Intużaw kriterji standard għall-bijoeqwivalenza, jiġifieri 90% CI għall-AUC u proporzjonijiet Cmax għandhom ikunu fi hdan il-medda aċċettata ta' 0.80-1.25.

Il-proporzjon medju "test fuq referenza" gie kkalkolat bħala 85.6 b'90% intervalli ta' fiduċja ta' 77.6-95.6 %. L-Applikant indika li f'sitwazzjonijiet definiti, bħal fil-każ ta' pantoprazole, intervall usa' (75-133%) għal Cmax jista' jkun aċċettabbli "jekk iġġustifikat, li jindirizza b'mod partikolari kwalunkwe tħassib tas-sigurtà u l-effikaċja għal pazjenti li jinqelbu bejn formolazzjoni u oħra". L-intervall ta' aċċettazzjoni usa' (75-133 %) għall-bijoeqwivalenza huwa kkunsidrat iġġustifikat, minhabba li pantoprazole jinstab li huwa varjabbli hafna taht kundizzjonijiet wara ikla.

L-Applikant iġġustifika l-farmakokinetiċi varjabbli hafna ta' pantoprazole, wara l-amministrazzjoni tal-ikel, billi rrefera għas-sistema ta' klassifikazzjoni bijofarmaċewtika (biopharmaceutical classification system - BCS). Skont dan, pantoprazole huwa kklassifikat bħala BCS klassi III provviżorja, jiġifieri mediċina ta' permeabilità għolja ta' solubilità baxxa. *Fleisher et al, 1996 u de Campos et al. 2007*, iddeskrivew li mediċini ta' klassi III tal-BCS jipprezentaw dispożizzjoni farmakokinetiku varjabbli hafna meta mehudin ma' ikla minhabba tnaqqis fl-assorbiment minn barriera fiżiċi sempliċi. F'pazjenti individwali ntweraw li AUC, iżda mhux Cmax, jikkorrelata mal-grad ta' soppressjoni tal-aċidi, li huwa magħruf li jikkorrelata mal-kura ta' mard relatat mal-aċidi, u li ma hemm ebda assoċjazzjoni temporanja bejn l-oġġla konċentrazzjoni tal-plasma u s-soppressjoni massima tal-aċidi kkwazata mill-inibituri tal-pompa tal-proton [*Hatlebakk, 1996*].

Is-CHMP innota li l-espansjoni tal-intervall ta' fiduċja ddikjarat għal Cmax ma giex definit prospettivament fil-protokoll tal-istudju. Il-parametri, metodi użati għall-analizi, u l-kriterji ta' suċċess stabbiliti jidhru li huma standard u huma meqjusin aċċettabbli; madankollu, is-CHMP talab lill-Applikant sabiex jiċċara n-nuqqas ta' turija ta' bijoeqwivalenza fir-rigward tal-parametru Cmax fir-rapport tal-istudju.

L-Applikant wiegħeb li jista' japplika rekwiżit inqas strett għal pantoprazole u sottometta rapport dwar ir-relevanza klinika mistennija tal-assorbiment imdewwem ta' pantoprazole osservat fl-istudju 2009-2106. Fl-ewwel parti tiegħu, ir-rapport tal-esperti juri l-fatti bażiċi dwar pantoprazole PK u PD: il-karatteristiċi magħrufin preċedentament ta' pantoprazole ta' bijodisponibbiltà ta' 77%, dewmien modest biss ta' assorbiment, varjabbiltà miżjuda, iżda rati u firxiet mhux mibdulini ta' assorbiment meta mogħti mal-ikel. Imbagħad l-espert irrefera għal żewġ studji iktar godda (De Campos DR et al: Drug Res 2007; Filipe A et al. Drug Res 2008; u Mendes Drug Res 2008) li kixfu li l-ġħoti ta' pantoprazole mal-ikel jista' jipprovoka tnaqqis fis-Cmax u fl-AUC u dewmien importanti fl-assorbiment.

L-espert irrefera għar-riżultati tal-istudju 2009-2106 u kkonkluda li ma kien hemm ebda effett ta' dumping tad-doża, li bidu mdewwem tal-effett anti-sekrezzjoni gie osservat li jikkorrespondi mal-ewwel doża, u doži sussegwenti kellhom effett minuri fuq is-soppressjoni tal-aċidu.

Is-CHMP innota li d-differenza fis-Cmax bejn it-test u l-originatur ma kellha ebda sinifikat kliniku. Is-CHMP ikkonkluda li ż-żewġ formolazzjonijiet huma ekwivalenti u huma terapewtikament ekwivalenti u li ma hemm ebda riskju għall-ġestjoni klinika tal-pazjenti.

Riżultati tas-sigurtà

Matul il-kors tal-istudju, ġew irrapportati 80 episodju avversi. Kollha kienu ta' severità hafifa, xi episodji avversi kienu eventwalment relatati mal-medikazzjoni tal-istudju. Kien hemm anormalitajiet tal-laboratorju fl-evalwazzjonijiet tal-laboratorju ta' wara l-istudju għall-11-il suġġett kollha. Kollha minbarra wiehed ġew ikklassifikati bħala klinikament mhux sinjifikanti jew issolvew wara l-follow-up imwettaq mill-Applikant. Ma kien hemm ebda mewta, u ebda episodju avversi serju jew sinjifikanti iehor fil-kors tal-istudju. Is-CHMP ikkonkluda li ebda tħassib dwar is-sigurtà ma jista' jinkiseb mid-dejta sottomessa.

Nuqqas ta' Differenza bejn il-Formulazzjonijiet

Introduzzjoni għall-Istudju - PAN-2006-006, Interazzjoni mal-Ikel

L-Applikant ippreżenta l-analizi ewlenija tal-kampjuni tal-plażma minbarra dawk li ma jikkonformawx, fl-istudju PAN-2006/006 u wkoll l-analizi tal-kampjun shiħ inklużi l-każijiet kollha. Barra minn hekk, id-dejta dwar il-gastro-reżistenza *in vitro* u dwar ix-xoljiment *in vitro* ppreżentata u diskussa f'dan ir-rispons tappoġġja konklużjoni ta' bijoekwivalenza.

Analizi ewlenija

L-analizi statistika li saret skont il-kriterji definiti minn qabel u stabbiliti fil-protokoll giet ippreżentata bhala l-analizi ewlenija. Biex issir l-analizi ewlenija, id-dejta ta' dawk il-volontiera li ġew identifikati bhala persuni li jaqgħu barra l-istudju giet eskluża mis-sett ta' dejta inkluż fl-analizi. Ma ntużat l-ebda estrapolazzjoni jew imputazzjoni fl-analizi statistika.

Analizi Sekondarja

L-analizi statistika li saret bid-dejta kollha evalwabbli għall-volontiera kollha giet ippreżentata bhala analizi sekondarja. Id-dejta kollha disponibbli kienet inkluża mingħajr l-ebda imputazzjoni jew estrapolazzjoni. Is-CHMP irrikonoxxa l-analizi tal-kampjun shiħ inkluż il-każijiet kollha u kkonkluda li ż-żewġ formulazzjonijiet studjati jistgħu jitqiesu bijoekwivalenti.

Studju Konfermatorju dwar l-Interazzjoni mal-Ikel -2009-2106

F'dan l-istudju, l-AUC laħaq l-intervall ta' aċċettazzjoni meħtieġ għall-bioekwivalenza (80-125). Fil-każ tas-C_{max}, l-intervall ta' fiduċja huwa ta' 77.6-95.6% li huwa xi ftit taħt l-intervall ta' aċċettazzjoni (80-125) iżda l-varjabbiltà individwali (disinn ta' 2 perijodi 2 sekwenzi) huwa oghla minn 30% (36%), simili għad-dejta rrapportata fil-letteratura għal pantoprazole.

Is-CHMP, waqt li kkunsidra d-dejta rrapportata, ikkonkluda li ma kien hemm l-ebda differenza ta' formulazzjoni ta' xi sinifikat kliniku.

Is-CHMP adotta wkoll LoOIs fejn talab lill-Applikant sabiex jiċċara kwistjonijiet oħrajn pendenti.

Thassib ewlieni- LoOI - Q1: L-Applikant intalab jissottometti d-dokumentazzjoni dwar l-istabbiltà fit-tul tal-plażma ffrizata sabiex jiddokumenta bis-shiħ l-eżattezza tal-valutazzjonijiet tal-laboratorju.

L-Applikant issottometta studju addizzjonali ta' validazzjoni. Dan kien jinkludi d-dejta mitluba dwar l-istabbiltà fit-tul ta' kampjuni ta' plazma umana flimkien ma' dejta dwar l-istabbiltà fit-tul ta' soluzzjonijiet tal-istokk (749 jum f'temperatura ta' -25°C) u l-istabbiltà ta' *auto-sampler* (122.5 sigħat f'temperatura ta' 5°C).

It-testijiet kollha kisbu riżultati sodisfaċenti b'devjazzjonijiet żgħar biss. Fil-każ tal-istabbiltà fit-tul deher tnaqqis fil-kontenut ta' pantoprazole ta' bejn is-6-8% tal-kontenut nominali, li kien meqjus aċċettabbli.

Inghataw ir-riżultati dettaljati tad-dejta dwar l-istabbiltà fit-tul ta' kampjuni ta' plazma umana.

Is-CHMP ikkunsidra li l-Applikant ikkonforma mar-rispons mitlub u sottometta d-dejta, flimkien ma' dejta addizzjonali rigward l-istabbiltà ta' pantoprazole skont kundizzjonijiet differenti. It-testijiet kollha taw riżultati aċċettabbli. Is-CHMP ikkunsidra l-kwistjoni bhala solvuta.

Thassib iehor LoOI-Q1: L-Applikant intalab jiċċara l-origini u l-isem tal-prodott ta' referenza użat fl-istudju l-gdid ta' bioekwivalenza

L-Applikant iddikjara li l-prodott ta' referenza fl-istudji kollha li saru rigward il-bioekwivalenza kien Pantecta, li jinbiegħ fi Spanja. Il-manifattur għall-istudji Pan 2006/006 u Pan 2006/007 kien Altana, u għall-istudju 2009-

2106 kien Nycomed. Il-bidla fl-isem kienet ikkawżata minn akkwizizzjoni tal-kumpanija. Ġie pprovdut ukoll il-fuljett dwar il-prodott ta' referenza għall-pazjenti.

Is-CHMP kkunsidra t-tweġiba tal-Applikant aċċettabbli. L-informazzjoni dwar il-prodott originatur ġiet iċċarata b'mod sodisfaċenti.

LoOI-Q2: L-Applikant intalab jiddikjara d-daqs tal-lott użat għall-istudju ta' bijoekwivalenza l-ġdid għall-prodott tat-test.

L-Applikant assigura fit-tweġiba tiegħu dwar dak li ssemma' hawn fuq. Barra minn hekk, ġie pprovdut ċertifikat analitiku shih (tal-prodott tat-test u tal-prodott ta' referenza) bir-riżultati kollha jkunu konformi mal-ispeċifikazzjonijiet.

Is-CHMP qies li din il-kwistjoni ġiet solvuta.

LoOI - Q3: L-Applikant intalab jissottometti evalwazzjonijiet PK addizzjonali għall-prodott tat-test u għall-prodott ta' referenza għall-istudju ta' bijoekwivalenza l-ġdid bħala l-hinijiet ta' Lag u l-% ta' AUC estrapolat.

L-Applikant ipprova l-evalwazzjoni tal-hinijiet ta' lag u l-% tal-AUC estrapolat. Barra minn hekk, ġiet ipprovduta d-dejta fuq il-parametri tal-PK mill-istudju 2009-2016. L-Applikant wera li n-numru ta' pazjenti b'% miżjud ta' AUC estrapolat kien wiehed baxx hafna u l-varjabbiltà fiż-żewġ parametri ta' interess kienet għolja hafna.

Is-CHMP ikkonkluda li l-evalwazzjoni tal-perċentwal tal-AUC estrapolat uriet perjodu ta' tehid ta' kampjuni/hinijiet ta' tehid ta' kampjuni xierqa għal kollox. L-evalwazzjoni tal-hin tal-lag uriet differenzi klinikament negligibbli fir-rigward tad-dewmien fl-assorbiment ta' pantoprazole miż-żewġ preparazzjonijiet. Bħala konklużjoni, iż-żewġ riżultati tqiesu bħala aċċettabbli għal kollox.

RAĠUNIJIET GHAL OPINJONI POŻITTIVA

Billi,

Is-CHMP sab ġustifikazzjonijiet sodisfaċenti fir-rigward tad-disinn tal-istudju dwar:

- l-iskeda tat-tehid tal-kampjuni,
- il-pre-definizzjoni ta' dawk li ma jikkonformawx,
- ir-riżultati tal-istudju konfermatorju, il-provi ta' dissoluzzjoni, u r-riżultat tal-istabbiltà fit-tul tal-plasma ffirzata.

Is-CHMP iqis li l-bijoeqwivalenza bejn it-test u l-oriġinatur intweriet ukoll taht kundizzjonijiet ta' tmigh;

is-CHMP irrakkomanda l-ghoti tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq, soġġett għall-kundizzjonijiet, hekk kif stabbiliti fl-Anness IV. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-Tikketta u l-Fuljett ta' Tagħrif validi huma l-verżjonijiet finali miksubin matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinament kif imsemmi fl-Anness III għal Pantoprazole Bluefish u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).

ANNEX III

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT,
TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, Tikketta u Fuljett ta' Tagħrif validi huma l-aħħar verżjonijiet milhuqa waqt il-proċedura tal-Koordinazzjoni tal-grupp.

ANNEX IV

KUNDIZZJONIJIET TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KUNDIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIKUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

L-Applikant impennja ruħu li jaġġorna s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u l-Fuljett ta' Tagħrif skont ir-riżultat tal-proċedura ta' armonizzazzjoni tal-SPC li ma tieqafx skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE bil-prodott ta' referenza Protium u ismijiet assoċjati.