

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN DE GENEESMIDDELEN,
TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u> <u>EU/EER</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zweden	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg en 40 mg	Maagsapresistente tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zweden	Pantoprazole Bluefish	20 mg en 40 mg	Maagsapresistente tablet	Oraal gebruik
Finland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zweden	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero- tabletter	20 mg en 40 mg	Maagsapresistente tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zweden	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg en 40 mg	Maagsapresistente tablet	Oraal gebruik
Duitsland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zweden	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg en 40 mg	Maagsapresistente tablet	Oraal gebruik
Hongarije	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zweden	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv- ellenálló tableta	20 mg en 40 mg	Maagsapresistente tablet	Oraal gebruik
Ierland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zweden	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistant tablet	20 mg en 40 mg	Maagsapresistente tablet	Oraal gebruik
Italië	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm	Pantoprazolo Bluefish	20 mg en 40 mg	Maagsapresistente tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Zweden				
Nederland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zweden	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg en 40 mg	Maagsapresistente tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zweden	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg en 40 mg	Maagsapresistente tablet	Oraal gebruik
Polen	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zweden	Pantoprazole Bluefish	20 mg en 40 mg	Maagsapresistente tablet	Oraal gebruik
Portugal	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zweden	Pantoprazole Bluefish	20 mg en 40 mg	Maagsapresistente tablet	Oraal gebruik
Spanje	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zweden	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro- resistentes	20 mg en 40 mg	Maagsapresistente tablet	Oraal gebruik
Zweden	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Zweden	Pantoprazole Bluefish	20 mg en 40 mg	Maagsapresistente tablet	Oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR POSITIEF ADVIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN PANTOPRAZOL BLUEFISH EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Pantoprazol, een protonpompremmer (PPI), is geïndiceerd voor de behandeling van maagdarmaandoeningen die gepaard gaan met overproductie van maagzuur, zoals ulcera (zweren) van maag en twaalfvingerige darm, reflux-oesofagitis (behandeling en preventie van recidieven), behandeling van niet-erosieve gastro-oesofageale reflux (GERD), preventie van ulcera door niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's), het syndroom van Zollinger-Ellison en bestrijding van *H. pylori*.

De rapporterende lidstaat voor de gedecentraliseerde procedure voor Pantoprazol Bluefish was het Verenigd Koninkrijk en de betrokken lidstaten (CMS) waren Tsjechië, Duitsland, Polen en Slowakije. De originator (het oorspronkelijke geneesmiddel) die in het bio-equivalentieonderzoek gebruikt werd, was Pantecta 40 mg van Altana Pharma AG, Spanje.

Tijdens de gedecentraliseerde procedure werden door een CMS grote bezwaren ingebracht aangaande de bio-equivalentie met de originator bij inname van het middel na de maaltijd. Daarom werd het volgende, potentieel ernstige risico voor de volksgezondheid (PSRPH) verwezen naar het CHMP: in het onderzoek PAN 2006/006 (bio-equivalentie bij inname na de maaltijd) werden de eigenschappen van het testmiddel in relatie met voedselopname niet voldoende bestudeerd; de mogelijkheid van verschillen tussen de formuleringen van het testmiddel en het referentiemiddel is daarom niet geheel uitgesloten. De studieopzet werd ongeschikt geacht om het volgende:

- tijden van monstername (zou ten minste 24 uur moeten zijn);
- specificaties in het protocol betreffende uitschieters en de daarop volgende uitsluiting van uitschieters.

Het CHMP zond de aanvrager een vragenlijst en een LoOIs (lijst met openstaande vragen) met punten van zorg met betrekking tot de bio-equivalentie met de originator bij inname van het middel na de maaltijd.

In de aangenomen vragenlijst verzocht het CHMP de aanvrager om de volgende aspecten van de opzet en uitkomsten van het bio-equivalentieonderzoek bij inname na de maaltijd uiteen te zetten:

- Rechtvaardiging van de studieopzet, met name van het 15-uurs schema van monstername, en de redenen voor het vooraf definiëren van uitschieters op grond van de bekende en verwachte vertraagde resorptie van pantoprazol bij inname na de maaltijd bij een klein percentage van de patiënten; hierbij moeten de huidige richtsnoeren gevolgd worden. Aangetoond moet worden op welke manier de beschikbare gegevens eventuele verschillen tussen de formuleringen bij inname na de maaltijd kunnen uitsluiten.
- De uitkomsten van de analyses van de onderzoeksgegevens en waarom de aanvrager van mening is dat hierdoor verschillen tussen de formuleringen bij inname na de maaltijd uitgesloten worden.
- De uitkomsten van het aanvullend oplosbaarheidsonderzoek waarin het maagmilieu na de maaltijd wordt gesimuleerd, het belang van deze gegevens voor het onderzoek en een bespreking van de mogelijke klinische relevantie en toepasbaarheid.

Wegens de belangrijke overlap tussen de eerste twee gedeelten van de vraag [(i) en (ii)] diende de aanvrager een gecombineerd antwoord in. Het antwoord op het derde gedeelte (iii) van de vraag werd apart ingediend. In dit antwoord overlegde de aanvrager ook de uitkomsten van een bevestigend bio-equivalentieonderzoek (2009-2106) met monsternames tot 30 uur.

Het belangrijkste onderdeel van de aanvraag voor Pantoprazol Bluefish is het vaststellen van bio-equivalentie tussen de voorgestelde generieke formulering en de originator (Pantecta 40 mg van Altana Pharma AG, Spanje). Bluefish Pharmaceuticals AB presenteerde twee bio-equivalentiestudies waarin de voorgestelde formulering van 40 mg werd vergeleken met het referentiemiddel, Pantecta 40 mg maagresistente tabletten; één onderzoek werd uitgevoerd bij nuchtere patiënten [PAN-2006/007], het andere werd uitgevoerd bij inname van het middel na de maaltijd [PAN-2006/006]. De aanvrager was van mening dat bij de opzet van beide bio-equivalentiestudies de vereisten van de huidige richtsnoeren inzake bio-equivalentie (CPMP/EWP/QWP/1401/98), de bekende farmacokinetische eigenschappen van pantoprazol en

de in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) geadviseerde wijze van toediening (“*tablet geheel doorslikken met een glas water, voor de maaltijd*”) in acht waren genomen.

De bevindingen uit de voedselinteractiestudie werden, samen met de aangetoonde bio-equivalentie in nuchtere staat (de aanbevolen wijze van toediening) en de uitgebreide gegevens uit aanvullend in vitro oplosbaarheidsonderzoek waarin het maagmilieu na de maaltijd werd gesimuleerd, voldoende bevonden om een verschil tussen de formuleringen op het gebied van de integriteit van de maagresistente omhulling en de kans op dosis *dumping* (versnelde afgifte) uit te sluiten.

Initieel bio-equivalentieonderzoek

De aanvrager presenteerde de uitkomsten van twee bio-equivalentiestudies met een enkelvoudige orale dosis van 40 mg bij gezonde vrijwilligers: **PAN-2006/007** (nuchter) en **PAN-2006/006** (onderzoek na de maaltijd). Deze studies waren cross-over, open-label sequentie-bio-equivalentiestudies met gerandomiseerde behandeling, uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, met inachtneming van de huidige richtsnoeren, de farmacologische eigenschappen van pantoprazol, de verlengde T-max, de verhoogde variabiliteit (vooral Cmax) en de onveranderde halfwaardetijd bij inname na de maaltijd.

In de voedselinteractiestudie werd op basis van gegevens uit een pilotstudie een protocol voor uitschieters vastgesteld op grond van het volgende:

- Het aantal uitschieters bij de testformulering mocht niet groter zijn dan de referentie + 20% (afgerond naar de dichtstbijzijnde gehele waarde).
- In de volgende gevallen werd gesproken van een uitschieter:
 - als het geneesmiddel niet of nauwelijks geresorbeerd wordt (AUClast is minder dan 10% van de gemiddelde waarden van de overeenkomstige formulering);
 - als Tmax >12 uur is.

De aanvrager heeft aangetoond dat het vooraf definiëren van uitschieters in overeenstemming was met het huidige richtsnoer voor bio-equivalentieonderzoek (CPMP/EWP/QWP/1401/98 en in EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

Verwacht werd dat in het onderzoek bij inname na de maaltijd, in beide studiegroepen uitschieters zouden voorkomen (testgroep en originatorgroep).

Het CHMP merkte op dat de resultaten overeenkwamen met de beschikbare gegevens uit publicaties over voedselinteractie van pantoprazolformuleringen, waarin de mogelijkheid van vertraagde resorptie en toegenomen variabiliteit beschreven wordt.

Analysemethoden en farmacokinetische variabelen

De aanvrager overlegde rapportage over de analyse van onderzoeksgegevens. De standaardcriteria voor bio-equivalentie werden toegepast, dat wil zeggen dat de 90% betrouwbaarheidsintervallen (CI) voor de AUC- en Cmax- verhoudingen binnen de geaccepteerde spreiding van 80,00 tot 125,00 moesten liggen. De aanvrager presenteerde een aantal literatuurverwijzingen om de farmacokinetische variabiliteit van pantoprazol aan te tonen.

Volgens *Coupe A.J. et al. (1991)* kan voedsel de lediging van de maag tot 10-11 uur vertragen, wat de resorptiesnelheid van oraal toegediende geneesmiddelen beïnvloedt. Het is ook bekend dat bij sommige personen de resorptie van pantoprazol vertraagd wordt en de farmacokinetische variabiliteit toeneemt als het na de maaltijd wordt ingenomen, hoewel de mate van resorptie [AUC] waarschijnlijk niet beïnvloed wordt (*Radhofer-Welte, 1999 en Fitton en Wiseman en 1996 Andersson*).

De FDA beschreef in de Summary of Approval van de originator Protonix 20 mg en Protonix 40 mg een toename van de Tmax, die in nuchtere staat 1-4 uur bedraagt, tot tussen 5 en 12 uur (toegeschreven aan de vertraagde resorptie in de aanwezigheid van voedsel) [*US FDA Summary of Approval Protonix 20 mg en Protonix 40 mg*].

Aangetoond werd dat het effect van deze vertraagde resorptie op de werkzaamheid van pantoprazol bij individuele patiënten van betekenis is voor de AUC maar niet voor de Cmax, omdat de AUC correleert met de remming van de zuurproductie [*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*].

Deze kinetische verandering komt vaak voor bij pantoprazol; daarom vermeldt de Europese samenvatting van de productkenmerken de volgende aanbeveling: “*Tablet geheel doorslikken met een glas water, voor de maaltijd*”.

Schema van monstername

De Europese richtsnoeren bevatten criteria voor de opzet van onderzoek naar biologische beschikbaarheid en bio-equivalentie (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Met het geplande schema voor monstername moet een verantwoorde schatting van de C_{max} gemaakt kunnen worden. Het schema moet ook voldoende gegevens over de plasmaconcentratie-tijdcurve opleveren om een betrouwbare schatting te kunnen maken van de mate van resorptie.

Dit wordt over het algemeen bereikt als de uit de metingen berekende AUC ten minste 80% bedraagt van de naar oneindig geëxtrapolerde AUC. Als een betrouwbare schatting van de terminale halfwaardetijd nodig is, kan die verkregen worden door het afnemen van ten minste 3 tot 4 monsters tijdens de terminale log-lineaire fase.

Uitgaande van een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 1 uur werd aangenomen dat na drie maal de halfwaardetijd een eliminatie van 83% van het geneesmiddel bereikt is; na vijf maal de halfwaardetijd zal de eliminatie vrijwel volledig zijn. Een periode van 15 uur werd daarom geschikt gevonden voor kwantificering van ten minste 80% van de totale AUC, zoals aanbevolen wordt in de richtsnoeren.

De aanvrager heeft het monsterschema vastgesteld met behulp van gegevens uit de beschikbare, gepubliceerde referenties die voor het ledigen van de maag een tijd aangeven van minder dan 1 uur tot ongeveer 5 uur, afhankelijk van de soort en de hoeveelheid voedsel.

Aan de hand van de belangrijkste analyseresultaten werd door de aanvrager de waarschijnlijkheid van biologische inequivalentie bepaald; deze was minder dan 1% voor de C_{max} en 0,02% voor AUC_{last}.

Op grond van de studieresultaten was het CHMP van mening dat een verschil in farmacokinetiek tussen het testmiddel en de originator bijzonder onwaarschijnlijk is, aangezien de bio-equivalentie in de primaire en de secundaire analyse (volledige analyse met meetbare waarden) duidelijk werd aangetoond.

Bevestigend farmacokinetisch onderzoek (onderzoekscade: 2009-2106)

De aanvrager presenteerde de resultaten van een bevestigend onderzoek bij inname van het middel na de maaltijd, met een laatste monstername na 30 uur. Het doel van dit onderzoek was het testen van het effect van voedsel op de kinetiek van de twee pantoprazolformuleringen en hun stabiliteit/afbraak, de aan/afwezigheid van dosis *dumping* en het uitsluiten van verschillen tussen de beide formuleringen. Het onderzoek werd uitgevoerd bij inname na de maaltijd: 30 minuten voor het innemen van het geneesmiddel werd een vet- en calorierijk ontbijt geserveerd. De monsters werden direct opgeslagen bij -25°C en overgebracht naar het analytisch laboratorium. De *wash-out* fase bedroeg 7 dagen.

Het CHMP was van mening dat de tijd tussen het ontbijt en de inname van het geneesmiddel kort genoeg was (30 minuten). Aan het einde van de observatie waren extra monsternames gepland; hiermee werden de zwakke punten in het vorige onderzoek hersteld. De observatieperiode van 30 uur was langer dan de minimaal vereiste tijd voor onderzoek met pantoprazol (24 uur). De *wash-out* fase was voldoende lang, gezien de korte halfwaardetijd van de stof.

Het CHMP was van mening dat de studieopzet aanvaardbaar was.

Aangezien er in de vorige bio-equivalentiestudies verschillende partijen van het middel gebruikt werden en in het bevestigend onderzoek slechts één, presenteerde de aanvrager vergelijkende oplosbaarheidsstudies bij pH 6 en 6,8 voor deze verschillende partijen. De oplosbaarheid bij deze twee pH-waarden bleek gelijk te zijn.

De bestudeerde populatie

De aanvrager gaf een beschrijving van de bestudeerde populatie van het bevestigend onderzoek. De gebruikelijke criteria voor inclusie en exclusie voor onderzoek bij gezonde vrijwilligers werden toegepast om proefpersonen met relevante aandoeningen uit te sluiten.

Het CHMP was van mening dat de criteria voor inclusie en exclusie, de studipopulatie, het aantal en soort afwijkingen van het protocol aanvaardbaar waren.

Analysemethoden – onderzoek in nuchtere staat en na de maaltijd

De documentatie van de analysemethoden bestond uit een analyserapport en een hervalidatierapport. Het CHMP was van mening dat de documentatie over de verschillende analyses globaal voldoende was, maar herinnerde de aanvrager aan het probleem van de stabiliteit op lange termijn als belangrijk bezwaar; het comité verzocht de aanvrager om bij het antwoord op de LoOIs gegevens te overleggen over de stabiliteit op lange termijn.

Farmacokinetische variabelen

De primaire analyse werd uitgevoerd op AUC_{last} en C_{max}, waarbij gebruik gemaakt werd van de log-getransformeerde ratio's en 90% betrouwbaarheidsintervallen (CI's). Voor de bio-equivalentie werden standaardcriteria gebruikt, dat wil zeggen dat het 90% CI voor de AUC- en C_{max}-ratio's moet liggen binnen de toegelaten spreiding van 0,80 tot 1,25.

De gemiddelde verhouding tussen 'test en referentie' was 85,6 met 90% CI's van 77,6-95,6%. De aanvrager wees erop, dat in bepaalde situaties, zoals bij pantoprazol, grotere intervallen (75-133%) voor C_{max} aanvaardbaar kunnen zijn "*indien gerechtvaardigd, met name voor de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten die overstappen van de ene formulering op de andere*". Het grotere acceptatie-interval (75-133%) voor bio-equivalentie wordt beschouwd als gerechtvaardigd, omdat gebleken is dat de farmacokinetiek van pantoprazol bij innemen na de maaltijd zeer variabel is.

De aanvrager verklaarde de **sterk variabele farmacokinetiek** van pantoprazol na opname van voedsel door verwijzing naar het biofarmaceutische classificatiesysteem (BCS). Volgens dit systeem wordt pantoprazol geclassificeerd als een voorlopige BCS klasse III, dat wil zeggen een geneesmiddel met hoge oplosbaarheid en lage permeabiliteit. *Fleisher et al, 1996 en de Campos et al. 2007* beschreven dat de farmacokinetiek van geneesmiddelen uit BCS klasse III sterk variabel is bij innamen na de maaltijd; de resorptie wordt vertraagd door eenvoudige fysische barrières. Bij individuele patiënten werd aangetoond dat de AUC, in tegenstelling tot de C_{max}, correleert met de mate van remming van de zuurproductie, die weer correleert met de genezing van zuurgerelateerde aandoeningen; er blijkt geen tijdelijk verband te zijn tussen de piekplasmaconcentratie en de maximale remming van de zuurproductie door protonenpompremmers [*Hatlebakk, 1996*].

Het CHMP merkte op dat de verbreding van het aangegeven betrouwbaarheidsinterval voor C_{max} niet vooraf gedefinieerd was in het onderzoeksprotocol. De vastgestelde parameters, de gebruikte analysemethoden en de criteria voor succes zijn standaard en worden als aanvaardbaar beschouwd; het CHMP verzocht de aanvrager echter om een verklaring te geven voor het onvoldoende bewijs in het onderzoeksrapport voor bio-equivalentie op het gebied van de parameter C_{max}.

De aanvrager antwoordde dat voor pantoprazol minder strenge eisen gesteld kunnen worden en diende een rapport in over de verwachte klinische relevantie van de vertraagde resorptie van pantoprazol die in onderzoek 2009-2106 werd waargenomen. In het eerste gedeelte van het deskundigenrapport worden de belangrijkste feiten over de farmacokinetiek en farmacodynamie van pantoprazol uiteengezet: de reeds bekende eigenschappen van pantoprazol, zoals 77% biologische beschikbaarheid, een bescheiden vertraging van de resorptie, toegenomen variabiliteit, maar onveranderde snelheid en mate van resorptie bij innamen na de maaltijd. Daarna verwees de deskundige naar twee nieuwere studies (De Campos DR et al: *Drug Res* 2007; Filipe A et al. *Drug Res* 2008; en Mendes *Drug Res* 2008) waaruit bleek dat toediening van pantoprazol met voedsel een afname van C_{max} en AUC en een duidelijke vertraging van de resorptie kan veroorzaken.

De deskundige verwees naar de resultaten van onderzoek 2009-2106 en concludeerde dat er geen dosis *dumping* optreedt, dat een vertraagde start van het antisecretoire effect werd waargenomen na de eerste dosis en dat volgende doses een gering effect hadden op de remming van de maagzuurproductie. Het CHMP merkte op dat het verschil in de C_{max} tussen het testmiddel en de originator klinisch niet van belang is. Het CHMP was van mening dat beide formuleringen equivalent en therapeutisch equivalent zijn en dat er geen risico is voor de klinische behandeling van patiënten.

Resultaten op het gebied van de veiligheid

In de loop van het onderzoek werden 80 bijwerkingen gerapporteerd. Al deze bijwerkingen waren licht, een aantal van hen bleek uiteindelijk gerelateerd te zijn aan de studiemedicatie. Bij totaal 11 patiënten werden in het laboratoriumonderzoek na de studie afwijkende laboratoriumwaarden gevonden. Op één na werden deze afwijkingen beschouwd als klinisch niet-significant of zij waren bij een controleonderzoek door de aanvrager verdwenen. Er werden geen gevallen van overlijden, geen ernstige of andere significante bijwerkingen waargenomen in de loop van het onderzoek.

Het CHMP was daarom van mening dat de ingediende gegevens niet wijzen op een veiligheidsrisico.

Afwezigheid van verschillen tussen de formuleringen

Inleiding tot het onderzoek - PAN-2006-006, voedselinteractie

De aanvrager presenteerde de primaire analyse van de plasmamonsters exclusief de uitschieters in onderzoek PAN-2006/006 en ook de analyse van de gehele steekproef, met inbegrip van alle gevallen. Verder werd de conclusie over bio-equivalentie in dit antwoord onderbouwd door de presentatie en bespreking van in vitro-gegevens over maagresistentie en oplosbaarheid.

Primaire analyse

De statistische analyse die werd uitgevoerd volgens criteria die vooraf waren vastgesteld in het protocol, werd gepresenteerd als de primaire analyse. De gegevens die als uitschieters beschouwd werden, kwamen niet in aanmerking voor de primaire analyse. In de statistische analyse werd geen gebruik gemaakt van extrapolatie of imputatie.

Secundaire analyse

De statistische analyse die werd uitgevoerd met alle beoordeelbare gegevens van alle vrijwilligers, werd gepresenteerd als de secundaire analyse. Alle beschikbare gegevens werden in de analyse opgenomen, zonder imputatie of extrapolatie.

Het CHMP nam kennis van de analyse van de gehele steekproef en was van mening dat de beide formuleringen beschouwd kunnen worden als bio-equivalent.

Bevestigend voedselinteractieonderzoek -2009-2106

In dit onderzoek voldeed de AUC aan het vereiste acceptatie-interval voor bio-equivalentie (80-125). Voor C_{max} ligt het betrouwbaarheidsinterval van 77,6-95,6% enigszins onder het acceptatie-interval (80-125), maar de inter-individuele variabiliteit (2 perioden 2 sequenties opzet) is hoger dan 30% (36%); dit komt overeen met de literatuurgegevens over pantoprazol.

Het CHMP was na bestudering van de gerapporteerde gegevens van mening dat er tussen beide formuleringen geen klinisch significant verschil bestaat.

In een LoOIs vroeg het CHMP de aanvrager om verdere opheldering omtrent de openstaande vragen.

Belangrijke punten van zorg – LoOIs – vraag 1: De aanvrager werd verzocht om documentatie in te dienen over de stabiliteit op lange termijn van bevroren plasma, om de juistheid van de laboratoriumgegevens na te kunnen gaan.

De aanvrager verrichte een aanvullende validatiestudie. Deze studie omvatte de gevraagde gegevens over de stabiliteit op lange termijn van menselijke plasmamonsters, samen met stabiliteitsgegevens over de

opslagcondities op lange termijn (749 dagen bij -25°C) en gegevens over de stabiliteit van de auto-sampler (122,5 uur bij 5°C). Alle tests leidden tot voldoende resultaten met slechts kleine afwijkingen. Met betrekking tot de stabiliteit op lange termijn werd een vermindering gezien van de pantoprazolinhoud van 6 tot 8% van de nominale inhoud; dit werd aanvaardbaar bevonden. De aanvrager overlegde uitgebreide gegevens over de stabiliteit op lange termijn van menselijke monsters.

Het CHMP was van mening dat de aanvrager aan het verzoek heeft voldaan door het indienen van deze gegevens samen met aanvullende gegevens over de stabiliteit van pantoprazol onder verschillende omstandigheden. Alle tests leverden aanvaardbare resultaten op. Het CHMP was van mening dat dit punt van zorg opgelost is.

Andere punten van zorg – LoOIs – vraag 1: De aanvrager werd verzocht om opheldering te geven over de oorsprong en naam van het referentiemiddel dat in de nieuwe bio-equivalentiestudie gebruikt werd.

De aanvrager verklaarde dat voor alle bio-equivalentiestudies gebruik gemaakt werd van Pantecta (verkrijgbaar in Spanje) als referentiemiddel. De fabrikant was Altana voor de studies Pan 2006/006 en Pan 2006/007 en Nycomed voor studie 2009-2106. De naamsverandering werd veroorzaakt door overname van het bedrijf. Ook de bijsluiters van het referentiemiddel werden geleverd.

Het CHMP vond het antwoord van de aanvrager voldoende. De informatie over de originator heeft dit punt van zorg afdoende verklaard.

LoOIs- vraag 2: De aanvrager werd verzocht om gegevens te verschaffen over de grootte van de partij die gebruikt werd voor de nieuwe bio-equivalentiestudie voor het testmiddel.

Het CHMP was tevreden met het antwoord van de aanvrager. Verder werd een compleet analytisch certificaat (van het testmiddel en het referentiemiddel) ingediend, waaruit bleek dat alle resultaten overeenkwamen met de specificaties.

Het CHMP was van mening dat dit punt van zorg afdoende verklaard is.

LoOIs – vraag 3: De aanvrager werd verzocht om aanvullende farmacokinetische beoordelingen te overleggen van het testmiddel en het referentiemiddel voor de nieuwe bio-equivalentiestudie, zoals de *lag-times* en het percentage geëxtrapoleerde AUC.

De aanvrager overlegde gegevens over de beoordeling van lag-times en het percentage geëxtrapoleerde AUC. Daarnaast werden gegevens over de farmacokinetische parameters uit onderzoek 2009-2106 geleverd. De aanvrager liet zien dat het aantal patiënten met een verhoogd percentage geëxtrapoleerde AUC zeer laag was en dat de variabiliteit van deze beide belangrijke parameters zeer hoog was.

Het CHMP was van mening dat de beoordeling van het percentage van de geëxtrapoleerde AUC heeft aangetoond dat de periode/tijdstippen van monsternamen juist waren. Uit de beoordeling van de lag-time bleek dat de verschillen in vertraging van de resorptie van pantoprazol klinisch verwaarloosbaar zijn. Beide uitkomsten werden beschouwd als volledig aanvaardbaar.

REDENEN VOOR HET POSITIEVE ADVIES

Overwegende dat

het CHMP de huidige studieopzet heeft beoordeeld als volledig verdedigbaar op het gebied van:

- het schema van monsternamen,
- het vooraf definiëren van uitschieters,
- de uitkomsten van het bevestigende onderzoek, het onderzoek naar oplosbaarheid en de uitkomst van het onderzoek naar stabiliteit op lange termijn van het bevroren plasma

Het CHMP is van mening dat de bio-equivalentie tussen het testmiddel en de originator ook is aangetoond voor inname van het middel na de maaltijd;

heeft het CHMP geadviseerd tot het verlenen van de handelsvergunning, onder de in bijlage IV beschreven voorwaarden. De geldige samenvatting van de productkenmerken (SPC), etikettering en bijsluiter zijn de definitieve versies van de coördinatiegroep, zoals vermeld in bijlage III voor Pantoprazol Bluefish en aanverwante namen.

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

De geldige samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn de finale versies verkregen tijdens de Coördinatie groep procedure.

BIJLAGE IV

**VOORWAARDEN VOOR HET VERLENEN VAN EEN VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

VOORWAARDEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

De aanvrager heeft zich verplicht tot herziening van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter, conform het resultaat van de lopende harmonisatieprocedure van de SPC krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG met het referentiemiddel Protium en aanverwante namen.