

## **PRÍLOHA I**

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK  
V LIEKOC, SPÔSOB PODÁVANIA, UCHÁDZAČ V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u> <u>EÚ/EHP</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Rakúsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Gastrorezistentné tablety	Perorálne podanie
Dánsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Gastrorezistentné tablety	Perorálne podanie
Fínsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero-tabletter	20 mg 40 mg	Gastrorezistentné tablety	Perorálne podanie
Francúzsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg 40 mg	Gastrorezistentné tablety	Perorálne podanie
Nemecko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Gastrorezistentné tablety	Perorálne podanie
Hungary	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv-ellenálló tableta	20 mg 40 mg	Gastrorezistentné tablety	Perorálne podanie
Írsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistant tablet	20 mg 40 mg	Gastrorezistentné tablety	Perorálne podanie
Taliansko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazolo Bluefish	20 mg 40 mg	Gastrorezistentné tablety	Perorálne podanie

<u>Členský štát</u> <u>EÚ/EHP</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Holandsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg 40 mg	Gastrorezistentné tablety	Perorálne podanie
Nórsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg 40 mg	Gastrorezistentné tablety	Perorálne podanie
Poľsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Gastrorezistentné tablety	Perorálne podanie
Portugalsko:	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Gastrorezistentné tablety	Perorálne podanie
Španielsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro-resistentes	20 mg 40 mg	Gastrorezistentné tablety	Perorálne podanie
Švédsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švédsko	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Gastrorezistentné tablety	Perorálne podanie

**PRÍLOHA II**  
**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA**

## VEDECKÉ ZÁVERY

### CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU PANTOPRAZOLE BLUEFISH A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Pantoprazol je inhibitor protónovej pumpy (PPI) indikovaný na liečbu gastrointestinálnych chorôb spojených s nadmernou sekréciou kyseliny, ako je žalúdočný a dvanástnikový vred, ezofágový reflux (liečba a prevencia relapsu), na liečbu neerozívneho gastroezofágového refluxu (GERD), na prevenciu vredov spojených s nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID), Zollingerovho-Ellisonovho syndrómu a na likvidáciu *H. pylori*.

Referenčným členským štátom (RMS) pre decentralizovaný postup týkajúci sa žiadosti lieku Pantoprazole Bluefish bolo Spojené kráľovstvo a príslušné členské štáty (CMS) boli: Česká republika, Nemecko, Poľsko a Slovenská republika. Pôvodný liek, ktorý sa použil v štúdiách o bioekvivalencii, bol liek Pantecta 40 mg vyvinutý spoločnosťou Altana Pharma AG, Španielsko.

Príslušný členský štát mal počas decentralizovaného postupu závažné námietky týkajúce sa bioekvivalencie s pôvodným liekom v podmienkach užívania lieku s jedlom. Výboru CHMP bola preto predložená táto výhrada týkajúca sa potenciálne závažného rizika pre verejné zdravie (PSRPH): štúdia PAN 2006/006 (bioekvivalencia v podmienkach lieku užívaného s jedlom) adekvátne nevyhodnotila vlastnosti testovanej zmesi vo vzťahu k príjmu jedla, a možnosť rozdielu v zmesiach medzi testovaným a referenčným produktom sa preto nedá s istotou vylúčiť. Rozvrh tejto štúdie sa považoval za nevhodný vzhľadom na:

- časy odoberania vzoriek (mali by byť najmenej 24 hodín),
  - špecifikácie protokolu týkajúce sa odľahlých prípadov a následné vylúčenie odľahlých prípadov.
- Výbor CHMP žiadateľovi zaslal zoznam otázok a ďalšie zoznamy nevyriešených otázok týkajúcich sa bioekvivalencie s pôvodným liekom v podmienkach užívania lieku s jedlom.

Výbor CHMP v prijatom zozname otázok žiadateľa požiadal, aby prediskutoval rozvrh a výsledky štúdie o bioekvivalencii v podmienkach užívania lieku s jedlom v týchto kľúčových aspektoch:

- (i) zdôvodnenie rozvrhu štúdie, najmä 15-hodinová schéma odoberania vzoriek, a zdôvodnenie vopred definovaných odľahlých prípadov na základe náležite charakterizovanej a predpokladanej oneskorenej absorpcie pantoprazolu užívaného s jedlom v prípade malého počtu jedincov – to sa má prediskutovať s odkazom na súčasné usmernenia a vo vzťahu k schopnosti vylúčiť rozdiel v zmesiach v podmienkach užívania lieku s jedlom na základe vyhodnotiteľných údajov;
- (ii) výsledky analýz údajov zo štúdie a dôvod, prečo žiadateľ usudzuje, že výsledky vylučujú rozdiel v zmesiach v podmienkach užívania lieku s jedlom;
- (iii) výsledky ďalšieho testovania rozpustnosti určeného na napodobnenie prostredia v žalúdku v podmienkach užívania lieku s jedlom a ďalšia podpora, ktorú poskytujú tieto údaje spolu s diskusiou o možnom klinickom význame/aplikovateľnosti.

Žiadateľ vzhľadom na stupeň prekryvania prvých dvoch častí otázky [(i) a (ii)] odpovedal naraz na obidve otázky. Odpoveď na tretiu časť (iii) bola predložená samostatne. Žiadateľ v rámci odpovede predložil tiež výsledky potvrdzujúcej štúdie o bioekvivalencii (2009 – 2106) s časom odoberania vzoriek až 30 hodín.

Podkladom žiadosti pre liek Pantoprazole Bluefish je stanovenie bioekvivalencie medzi navrhnutou generickou zmesou a pôvodným liekom (Pantecta 40 mg od spoločnosti Altana Pharma AG, Španielsko). Spoločnosť Bluefish Pharmaceuticals AB predložila dve štúdie o bioekvivalencii, v ktorých sa porovnávala navrhnutá 40 mg zmes s referenčným produktom Pantecta 40 mg gastrorezistentné tablety; jedna štúdia sa uskutočnila v podmienkach užívania lieku nalačno [PAN-2006/007] a druhá štúdia sa uskutočnila v podmienkach užívania lieku s jedlom [PAN-2006/006].

Žiadateľ usúdil, že v rozvrhu obidvoch týchto štúdií o bioekvivalencii sa zohľadnili požiadavky súčasných usmernení pre bioekvivalenciu (CPMP/EWP/QWP/1401/98), známe farmakokinetické charakteristiky pantoprazolu a uvedené pokyny na podávanie, ako sa podrobne uvádza v súhrne charakteristických vlastností lieku („*prehltnúť celé a zapíť vodou pred jedlom*”). Pre adekvátne vylúčenie rozdielu v zmesiach, pokiaľ ide o celistvosť črevnej výstelky a riziko hromadenia dávky, sa brali do úvahy zistenia štúdie

skúmajúcej interakcie s potravinami spolu s dôkazom bioekvivalencie v podmienkach užívania lieku nalačno (odporúčaný spôsob podávania) a rozsiahlymi údajmi o rozpustnosti *in vitro* (určené na napodobnenie prostredia v žalúdku po jedle).

### **Pôvodné štúdie o bioekvivalencii**

Žiadateľ predložil výsledky dvoch štúdií o bioekvivalencii skúmajúcich jednu perorálnu dávku 40 mg podanú zdravým dobrovoľníkom: **PAN-2006/007** (štúdia skúmajúca podávanie lieku nalačno), **PAN-2006/006** (štúdia skúmajúca podávanie lieku s jedlom). Tieto štúdie boli: skrížené, otvorené, randomizované a skúmala sa v nich bioekvivalenciu následnej liečby v prípade zdravých dobrovoľníkov; v štúdiáchsa zohľadnili súčasné usmernenia a farmakologické charakteristiky pantoprazolu, predĺžený T-max, zvýšená variabilita (najmä Cmax) a nezmenený polčas v podmienkach podávania lieku s jedlom.

V štúdiu skúmajúcej interakcie s jedlom protokol určoval kritériá pre odľahlé prípady na základe kľúčových údajov, ktoré definovali možné vylúčenie na základe týchto skutočností:

- miera odľahlých prípadov z testovanej zmesi nesmie byť vyššia ako referenčná hodnota + 20 % (zaokrúhlené na najbližšie celé číslo);
- prípad sa bude považovať za odľahlý, ak bude platiť aspoň jedna z týchto podmienok:
  - liek sa neabsorbuje úplne alebo takmer úplne (AUClast je menšia ako 10 % priemerných hodnôt zodpovedajúcej zmesi);
  - ak T-max je > 12 h.

Žiadateľ poukázal na to, že definícia odľahlých prípadov sa zhoduje so súčasným usmernením pre výskum bioekvivalencie (CPMP/EWP/QWP/1401/98 a v EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

Predpokladalo sa, že v štúdiu skúmajúcej podávanie lieku s jedlom sa odľahlé prípady vyskytnú v oboch skupinách štúdie (skupina užívajúca testovaný liek a skupina užívajúca pôvodný liek).

Výbor CHMP poznamenal, že výsledky sa zhodujú s dostupnými publikovanými informáciami o interakcii pantoprazolových zmesí s jedlom, ktoré opisujú potenciálne oneskorenú absorpciu a zvýšenie variability.

### **Analytické metódy a farmakokinetické premenné**

Žiadateľ predložil analytické hlásenia o týchto štúdiách. Použili sa štandardné kritériá pre bioekvivalenciu, t. j. 90 % IS pre pomery AUC a Cmax musia byť v akceptovanom rozsahu 80,00 – 125,00.

Žiadateľ predložil niekoľko odkazov z literatúry na zdôvodnenie PK variability pantoprazolu.

Podľa *Coupeho A. J. a kol. (1991)* jedlo môže oddialiť vyprázdnenie žalúdka až do 10 – 11 hodín a môže tak ovplyvniť načasovanie absorpcie perorálne podávaných liekov. Je tiež známe, že pantoprazol sa v prípade niektorých jedincov absorbuje oneskorene a má zvýšenú farmakokinetickú variabilitu, keď sa užíva s jedlom, hoci sa predpokladá, že rozsah absorpcie [AUC] zvyčajne nie je ovplyvnený (*Radhofer-Welte 1999, Fitton, Wiseman a 1996 Andersson*). Zvýšenie T-max z 1 – 4 hodín v podmienkach užívania lieku nalačno na 5 až 12 hodín (pripisuje sa to oneskorenej absorpcii pri užívaní lieku s jedlom) publikoval tiež úrad FDA vo svojom Súhrne schválenia pôvodného lieku Protonix 20 mg a Protonix 40 mg. [*Súhrn schválenia lieku Protonix 20 mg a Protonix 40 mg od amerického úradu FDA*].

Dokázalo sa, že vplyv takéhoto oneskorenia na absorpciu pantoprazolu, pokiaľ ide o účinnosť lieku, je v prípade jednotlivých pacientov relevantné pre AUC, ale nie pre Cmax, pretože AUC koreluje so stupňom potlačenia kyseliny [*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*].

Zdá sa, že táto kinetická zmena sa v prípade pantoprazolu vyskytuje často a to je dôvod, prečo sa v súhrne charakteristických vlastností lieku pre produkty pantoprazolu v EÚ uvádza: „*Prehltnúť a zapíť vodou pred jedlom*“.

### **Schéma odoberania vzoriek**

V európskych usmerneniach sa stanovujú kritériá pre rozvrh štúdií o biologickej dostupnosti a bioekvivalencii (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Plánovaná schéma odoberania vzoriek by teda mala

predstavovať adekvátny odhad  $C_{max}$  a mala by zahŕňať časovú krivku plazmatických koncentrácií, aby sa mohol spoľahlivo odhadnúť rozsah absorpcie.

To sa zvyčajne dosiahne vtedy, keď AUC odvodená z meraní je najmenej 80 % z AUC extrapolovanej do nekonečna. Keď je potrebný spoľahlivý odhad konečného polčasu, mohlo by sa to získať zberom najmenej troch až štyroch vzoriek počas konečnej logaritmickej lineárnej fázy.

Na základe konečného polčasu eliminácie, ktorý je približne 1 hodina, sa usúdilo, že trojnásobok polčasu dostatočne obsiahne 83 % elimináciu lieku a že päťnásobok polčasu umožní takmer úplnú elimináciu. Teda čas 15 hodín sa považoval za vhodný na kvantifikáciu najmenej 80 % z celkovej AUC, ako sa to odporúča v usmerneniach.

Žiadateľ určil schému odoberania vzoriek v štúdiu a zaviazal sa, že zohľadní celkové informácie z dostupných publikovaných odkazov, ktoré celkovo podporujú časový rozsah vyprázdnenia žalúdka menej ako 1 hodinu až približne 5 hodín, kde je zahrnutý rôzny príjem potravy.

Žiadateľ vyhodnotil pravdepodobnosť biologickej nerovnosti so zreteľom na výsledky hlavnej analýzy a výsledok bol menej ako 1 % pre  $C_{max}$  a 0,02 % pre AUC<sub>last</sub>.

Výbor CHMP na základe výsledkov štúdie dospel k záveru, že je mimoriadne nepravdepodobné, že rozdiel v mechanizme PK pre testovaný a pôvodný liek poskytne jasný dôkaz bioekvivalencie v hlavnej a sekundárnej analýze (celková analýza s merateľnými hodnotami).

### **Potvrdzujúca farmakokinetická štúdia (kód štúdie: 2009-2106)**

Žiadateľ predložil výsledky ďalšej potvrdzujúcej štúdie skúmajúcej liek podávaný s jedlom s konečným časovým bodom odoberania vzoriek 30 hodín. Cieľom tejto štúdie bolo otestovať vplyv jedla na kinetiku dvoch pantoprazolových zmesí a ich stabilitu/rozklad, neprítomnosť hromadenia dávky a vylúčiť rozdiely v zmesiach.

Štúdia sa uskutočnila v podmienkach podávania lieku s jedlom, pričom 30 minút pred podaním lieku sa servirovali vysokokalorické raňajky obsahujúce množstvo tuku. Vzorky sa ihneď umiestnili pri teplote – 25 °C a preniesli sa do analytického zariadenia. Vylučovacia fáza bola 7 dní.

Výbor CHMP usúdil, že čas príjmu lieku po raňajkách (30 minút) bol dostatočne krátky. Čas odoberania vzoriek sa na konci pozorovacieho času predĺžil, čo zrejme zohľadnilo nedostatky predchádzajúcej štúdie. Čas pozorovania 30 hodín prekročil minimálnu požiadavku pre štúdie skúmajúce pantoprazol, ktorá je 24 hodín. Vylučovacia fáza bola dostatočne dlhá, ak berieme do úvahy krátky polčas zlúčeniny.

Výbor CHMP dospel k záveru, že celkový rozvrh štúdie je prijateľný.

Keďže v predchádzajúcich štúdiách o bioekvivalencii a v potvrdzujúcej štúdiu sa použili rôzne šarže, žiadateľ predložil komparatívne štúdie skúmajúce rozpustnosť pri pH 6 a 6,8 pre tieto rozdielne šarže. Pre tieto dve hodnoty pH sa dokázala podobná rozpustnosť.

### ***Skúmaná populácia***

Žiadateľ predstavil populáciu zahrnutú do potvrdzujúcej štúdie. Použili sa bežné kritériá zahrnutia do štúdií a vylúčenia zo štúdií skúmajúcich zdravých dobrovoľníkov, aby sa vylúčili jedinci s príslušným ochorením. Výbor CHMP uznal, že kritériá zahrnutia do štúdie a vylúčenia zo štúdie, ako aj zahrnutí jedinci, počet a typ odchýlok od protokolu sa považujú za prijateľné.

### ***Analytické metódy – štúdie skúmajúce podávanie lieku nalačno a s jedlom***

Dokumentácia analytických metód zahŕňala hlásenie o analýze a hlásenie o opakovanom potvrdení.

Výbor CHMP usúdil, že celková analytická dokumentácia je uspokojivá, ale pripomenul otázku dlhodobej stability ako hlavnú námietku a žiadateľ a požiadal, aby vo svojej odpovedi na prijatý zoznam nevyriešených otázok predložil údaje o dlhodobej stabilite.

## **Farmakokinetické premenné**

Uskutočnila sa primárna analýza AUClast a Cmax s použitím logaritmicke transformovaných pomerov a 90 % intervalov spoľahlivosti (IS). Použili sa štandardné kritériá pre bioekvivalenciu, t. j. 90 % IS pre pomery AUC a Cmax musia byť v akceptovanom rozsahu 0,80 – 1,25.

Vypočítal sa priemerný pomer medzi testovaným a referenčným liekom, ktorý bol 85,6 s 90 % intervalmi spoľahlivosti 77,6 – 95,6 %. Žiadateľ poukázal na to, že v stanovených situáciách, napríklad v prípade pantoprazolu, môže byť prijateľný širší interval (75 – 133 %) pre Cmax, „*ak je to odôvodnené a najmä ak to rieši akékoľvek výhrady týkajúce sa bezpečnosti alebo účinnosti v prípade pacientov, ktorí menia jednu zmes za druhú*”. Širší interval prijateľnosti (75 – 133 %) pre bioekvivalenciu sa považuje za odôvodnený, pretože sa zistilo, že pantoprazol je v podmienkach užívania lieku s jedlom veľmi variabilný.

Žiadateľ zdôvodnil **veľmi premenlivú farmakokinetiku** pantoprazolu po podaní jedla a odvolal sa na biofarmaceutický klasifikačný systém (BCS). Podľa neho je pantoprazol klasifikovaný ako prechodná trieda BCS III, t. j. liek s vysokou rozpustnosťou a nízkou priepustnosťou. *Fleisher a kol. 1996 a de Campos a kol. 2007* opisali, že lieky triedy BCS III majú veľmi premenlivý farmakokinetický charakter, keď sa užívajú s jedlom, a to v dôsledku zníženia absorpcie prostredníctvom jednoduchých fyzických prekážok. V prípade jednotlivých pacientov sa dokázalo, že AUC, ale nie Cmax, koreluje so stupňom potlačenia kyseliny, čo zjavne koreluje s liečbou ochorení spojených s kyselinou a že nie je žiadna prechodná súvislosť medzi maximálnou plazmatickou koncentráciou a maximálnym potlačením kyseliny v dôsledku inhibítorov protónovej pumpy [*Hatlebakk, 1996*].

Výbor CHMP poznamenal, že rozšírenie uvedeného intervalu spoľahlivosti pre Cmax nie je v protokole štúdie perspektívne definované. Zdá sa, že určené parametre, metódy použité na analýzu a kritériá úspešnosti sú štandardné a považujú sa za prijateľné; výbor CHMP však žiadateľa požiadal, aby v hlásení zo štúdie objasnil neúspešný dôkaz bioekvivalencie, pokiaľ ide o parameter Cmax.

Žiadateľ odpovedal, že pre pantoprazol sa môže použiť menej prísna požiadavka a predložil hlásenie o predpokladanom klinickom význame oneskorenej absorpcie pantoprazolu, ktorá sa pozorovala v štúdiu 2009-2106. V prvej časti hlásenia odborníka sa uvádzajú základné fakty o PK a PD pantoprazolu: známe vlastnosti pantoprazolu ako 77 % biologická dostupnosť, len mierne oneskorenie absorpcie, zvýšená variabilita, ale nezmenená rýchlosť a rozsah absorpcie, keď sa liek podáva s jedlom. Potom sa odborník odvolal na dve novšie štúdie (De Campos DR a kol.: *Drug Res* 2007; Filipe A a kol. *Drug Res* 2008; a Mendes *Drug Res* 2008), ktoré odhalili, že podávanie pantoprazolu s jedlom môže vyvolať zníženie Cmax a AUC a značné oneskorenie absorpcie.

Odborník sa odvolal na výsledky štúdie 2009-2106 a dospel k záveru, že sa nepozoroval účinok hromadenia dávky, že sa pozoroval oneskorený začiatok antisekretčného účinku zodpovedajúci prvej dávke a ďalšie dávky mali nepatrný vplyv na potlačenie kyseliny.

Výbor CHMP poznamenal, že rozdiel v Cmax medzi testovaným a pôvodným liekom nemá žiadny klinický význam. Výbor CHMP dospel k záveru, že obidve zmesi sú ekvivalentné a sú tiež terapeuticky ekvivalentné a že v súvislosti s klinickým manažmentom pacientov nehrozí žiadne riziko.

## **Výsledky bezpečnosti**

V priebehu štúdie bolo hlásených 80 nežiaducich udalostí. Všetky udalosti boli mierne, niektoré nežiaduce udalosti boli prípadne spojené s liečbou poskytovanou v štúdiu. V prípade 11 jedincov sa v laboratórnych hodnoteniach po uskutočnení štúdie vyskytli laboratórne abnormality. Okrem jednej sa klasifikovali buď ako klinicky nevýznamné alebo ustúpili po sledovaní, ktoré uskutočnil žiadateľ. V priebehu štúdie sa nevyskytlo žiadne úmrtie ani žiadne závažné alebo iné významné nežiaduce udalosti.

Výbor CHMP dospel k záveru, že z predložených údajov sa nedajú vyvodit' žiadne výhrady týkajúce sa bezpečnosti.

## **Nepřítomnost rozdílu v zmesiach**

*Úvod do štúdie – PAN-2006-006, skúmajúcej interakciu lieku s jedlom*

Žiadateľ v štúdiu PAN-2006/006 predložil hlavnú analýzu plazmatických vzoriek s vylúčením odľahlých prípadov a tiež analýzu celej vzorky vrátane všetkých prípadov. Údaje o gastrorezistencii *in vitro* a o rozpustnosti *in vitro*, ktoré boli predložené a prediskutované v tejto odpovedi, podporujú záver o bioekvivalencii.

### *Hlavná analýza*

Štatistická analýza uskutočnená podľa vopred vymedzených kritérií stanovených v protokole bola prezentovaná ako hlavná analýza. Na uskutočnenie hlavnej analýzy boli zo súboru údajov zahrnutého do analýzy vylúčené údaje tých dobrovoľníkov, ktorí boli identifikovaní ako odľahlé prípady. V štatistickej analýze sa nepoužila extrapolácia ani imputácia.

### *Sekundárna analýza*

Štatistická analýza, v ktorej sa použili všetky vyhodnotiteľné údaje pre všetkých dobrovoľníkov, bola prezentovaná ako sekundárna analýza. Boli sem zahrnuté všetky dostupné údaje bez imputácie alebo extrapolácie.

Výbor CHMP uznal analýzu celej vzorky vrátane všetkých prípadov a dospel k záveru, že obidve skúmané zmesi sa môžu považovať za bioekvivalentné.

### *Potvrdzujúca štúdia skúmajúca interakciu lieku s jedlom – 2009-2106*

V tejto štúdiu AUC splnila požadovaný interval prijateľnosti pre bioekvivalenciu (80 – 125). Pre C<sub>max</sub> je interval spoľahlivosti 77,6 – 95,6 %, ktorý je trochu menší ako interval prijateľnosti (80 – 125), ale variabilita v rámci jedincov (rozvrh 2 časy, 2 sekvencie) je väčšia ako 30 % (36 %), čo je podobné údajom uvedeným v literatúre o pantoprazole.

Výbor CHMP vzhľadom na hlásené údaje dospel k záveru, že sa nezistil žiadny rozdiel v zmesiach, ktorý by mal nejaký klinický význam.

Výbor CHMP tiež prijal zoznamy nevyriešených otázok a žiadateľa požiadal, aby ďalej objasnil nevyriešené otázky.

**Hlavná výhrada – zoznam nevyriešených otázok – 1. otázka:** Žiadateľ bol požiadaný, aby predložil dokumentáciu o dlhodobej stabilite zmrazenej plazmy, aby tak úplne zdokumentoval presnosť laboratórnych vyhodnotení.

Žiadateľ predložil ďalšiu potvrdzujúcu štúdiu. Štúdia zahŕňala požadované údaje o dlhodobej stabilite ľudských vzoriek plazmy spolu s údajmi o dlhodobej stabilite zásobných roztokov (749 dní pri teplote – 25 °C) a o stabilite autovzorkovača (122,5 hodiny pri teplote 5 °C).

Pri všetkých testoch sa dosiahli uspokojivé výsledky len s malými odchýlkami. Čo sa týka dlhodobej stability, pozorovalo sa zníženie obsahu pantoprazolu o 6 – 8 % z nominálneho obsahu, čo sa považuje za prijateľné.

Boli predložené podrobné výsledky údajov o dlhodobej stabilite ľudských vzoriek.

Výbor CHMP usúdil, že žiadateľ vyhovel požadovanej odpovedi a predložil údaje spolu s ďalšími údajmi o stabilite pantoprazolu v rôznych podmienkach. Všetky testy odhalili prijateľné výsledky. Výbor CHMP považoval túto otázku za vyriešenú.

**Ďalšie výhrady – zoznam nevyriešených otázok – 1. otázka:** Žiadateľ bol požiadaný, aby objasnil pôvod a názov referenčného produktu použitého v novej štúdiu o bioekvivalencii.

Žiadateľ uviedol, že referenčným produktom vo všetkých uskutočnených štúdiách o bioekvivalencii bol liek Pantecta uvedený na trh v Španielsku. Výrobcom pre štúdie Pan 2006/006 a Pan 2006/007 bola spoločnosť

Altana a pre štúdiu 2009-2106 spoločnosť Nycomed. Zmena názvu bola spôsobená zmenou spoločnosti. Bola tiež predložená písomná informácia o referenčnom produkte pre pacientov. Výbor CHMP usúdil, že odpoveď žiadateľa je prijateľná. Informácia o pôvodnom produkte bola objasnená v uspokojivom rozsahu.

**Zoznam nevyriešených otázok – 2. otázka:** Žiadateľ bol požiadaný, aby uviedol veľkosť šarže použitej v novej štúdií o bioekvivalencii pre testovaný produkt.

Žiadateľ vo svojej odpovedi ubezpečil o vyššie uvedených skutočnostiach. Bol tiež predložený úplný analytický certifikát (testovaného a referenčného produktu) so všetkými výsledkami zodpovedajúcimi špecifikáciám.

Výbor CHMP považoval túto otázku za vyriešenú.

**Zoznam nevyriešených otázok – 3. otázka:** Žiadateľ bol požiadaný, aby predložil ďalšie vyhodnotenia PK pre testovaný a referenčný produkt pre novú štúdiu o bioekvivalencii ako časy oneskorenia a % extrapolovanej AUC.

Žiadateľ predložil vyhodnotenie časov oneskorenia a % extrapolovanej AUC. Boli tiež predložené údaje o parametroch PK zo štúdie 2009-2106. Žiadateľ poukázal na to, že počet pacientov so zvýšeným % extrapolovanej AUC je veľmi nízky a variabilita oboch skúmaných parametrov je veľmi vysoká.

Výbor CHMP dospel k záveru, že vyhodnotenie percenta extrapolovanej AUC úplne preukázalo vhodný čas/časy odoberania vzoriek. Vyhodnotenie času oneskorenia dokázalo klinicky zanedbateľné rozdiely v oneskorení absorpcie pantoprazolu z týchto dvoch prípravkov. Obe dve výsledky sa teda považovali za úplne prijateľné.

## **ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA**

Keďže

výbor CHMP považoval za uspokojivé odôvodnenia týkajúce sa rozvrhu štúdie vzhľadom na:

- schému odoberania vzoriek,
- definíciu odľahlých prípadov,
- výsledky potvrdzujúcej štúdie, testovanie rozpustnosti a výsledok dlhodobej stability zmrazenej plazmy;

výbor CHMP usudzuje, že bioekvivalencia medzi testovaným a pôvodným produktom sa dokázala tiež v podmienkach užívania lieku s jedlom;

výbor CHMP odporučil vydať povolenia na uvedenie na trh podliehajúce týmto podmienkam, ako sa uvádza v prílohe IV; platný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov sú konečné verzie dosiahnuté počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III pre liek Pantoprazol Bluefish a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

**PRÍLOHA III**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU,  
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

Platný Súhrn charakteristických vlastností lieku, obaly a písomná informácia pre používateľa budú vo finálnej verzii vytvorené počas Coordination group procedúry.

**PRÍLOHA IV**  
**PODMIENKY POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH**

## **PODMIENKY ZOHLADŇUJÚCE BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU**

Žiadateľ sa zaviazal aktualizovať súhrn charakteristických vlastností lieku a písomnú informáciu pre používateľov v súlade s výsledkom prebiehajúceho postupu harmonizácie súhrnu charakteristických vlastností lieku v súlade s postupom odporúčaným v článku 30 smernice 2001/83/ES pre referenčný produkt Protium a súvisiace názvy.