

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV V DRŽAVAH ČLANICAH**

Država članica EU/EGP	Predlagatelj	(Izmišljeno) ime	Jakost	Farmaceutska oblika	Pot uporabe
Avstrija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedska	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Gastorezistentne tablete	Peroralna uporaba
Danska	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedska	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Gastorezistentne tablete	Peroralna uporaba
Finska	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedska	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero-tabletter	20 mg 40 mg	Gastorezistentne tablete	Peroralna uporaba
Francija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedska	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg 40 mg	Gastorezistentne tablete	Peroralna uporaba
Nizozemska	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedska	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Gastorezistentne tablete	Peroralna uporaba
Madžarska	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedska	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv-ellenálló tableta	20 mg 40 mg	Gastorezistentne tablete	Peroralna uporaba
Irska	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedska	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistant tablet	20 mg 40 mg	Gastorezistentne tablete	Peroralna uporaba
Italija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedska	Pantoprazolo Bluefish	20 mg 40 mg	Gastorezistentne tablete	Peroralna uporaba

Država članica EU/EGP	Predlagatelj	(Izmišljeno) ime	Jakost	Farmaceutska oblika	Pot uporabe
Holandsko	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedska	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg 40 mg	Gastorezistentne tablete	Peroralna uporaba
Norveška	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedska	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg 40 mg	Gastorezistentne tablete	Peroralna uporaba
Poljska	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedska	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Gastorezistentne tablete	Peroralna uporaba
Portugalska	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedska	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Gastorezistentne tablete	Peroralna uporaba
Španija	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedska	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro-resistentes	20 mg 40 mg	Gastorezistentne tablete	Peroralna uporaba
Švedska	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Švedska	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Gastorezistentne tablete	Peroralna uporaba

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA PANTOPRAZOLE BLUEFISH IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Pantoprazol je zaviralec protonске črpalke (PPI), indiciran za zdravljenje bolezni prebavil, povezanih s čezmernim izločanjem kisline, kot so razjeda želodca in dvanajstnika, refluksni ezofagitis (zdravljenje in preprečevanje ponovitve), zdravljenje neerozivnega gostroezofagealnega refluksa (GERD), preprečevanje razjed zaradi nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), Zollinger-Ellisonov sindrom, izkoreninjenje *H. pylori*.

Referenčna država članica decentraliziranega postopka za uporabo zdravila Pantoprazole Bluefish je bila Združeno kraljestvo, zadevne države članice pa so bile Češka republika, Nemčija, Poljska in Slovaška. Originatorsko zdravilo, ki je bilo uporabljeno v bioekvivalenčnih študijah, je bilo zdravilo Pantecta 40 mg, ki ga je proizvedla družba Altana Pharma AG iz Španije.

Med decentraliziranim postopkom je ena izmed zadevnih držav članic izrazila precejšnje zadržke glede bioekvivalence pri uporabi originatorskega zdravila po zaužitju hrane. Naslednji zadržek glede morebitnega resnega tveganja za javno zdravje je bil zato predložen odboru CHMP: s študijo PAN 2006/006 (bioekvivalenca po zaužitju hrane) niso bile ustrezno ocenjene značilnosti testne formulacije glede na zaužitje obroka, zato možnost razlike med formulacijama v testnem in referenčnem zdravilu ni bila zadostno izključena. Zasnova te študije je štela za neustrezno zaradi naslednjega:

- časi vzorčenja (moralo bi znašati najmanj 24 ur)
- specifikacije protokola glede osamelcev in naknadna izključitev osamelcev.

Odbor CHMP je na predlagatelja naslovil seznam vprašanj in nadaljnji seznam izrazitih zadržkov glede vprašanj, povezanih z bioekvivalenco pri uporabi originatorskega zdravila po zaužitju hrane.

Odbor CHMP je v sprejetem seznamu vprašanj predlagatelja pozval, naj obrazloži zasnovo in rezultate bioekvivalenčne študije po zaužitju hrane z naslednjih ključnih vidikov:

- Obrazložitev zasnove študije, zlasti 15-urnega urnika vzorčenja in razlage za vnaprejšnjo določitev osamelcev na podlagi dobro opisane in pričakovane odložene absorpcije pantoprazola s hrano pri majhnem deležu oseb – to je treba pojasniti ob upoštevanju veljavnih smernic in glede na to, ali je s pomočjo ocenljivih podatkov mogoče izključiti razliko med formulacijama pri uporabi po zaužitju hrane.
- Rezultati analiz podatkov iz študije in zakaj predlagatelj meni, da ti rezultati izključujejo razliko med formulacijama pri uporabi po zaužitju hrane.
- Rezultati dodatnega preskusa raztapljanja, namenjenega posnemanju želodčnega okolja po zaužitju hrane, in nadaljnja podpora, ki jo zagotavljajo ti podatki, skupaj z obrazložitvijo možnega kliničnega pomena/uporabljenosti.

Predlagatelj je glede na stopnjo prekrivanja prvih dveh delov vprašanja [(i) in (ii)] podal skupen odgovor na ti dve vprašanji. Odgovor na tretji del (iii) je podal ločeno. Odgovoru je predlagatelj priložil tudi rezultate potrditvene bioekvivalenčne študije (2009-2106) z obdobjem vzorčenja do 30 ur.

Podlaga vloge za zdravilo Pantoprazole Bluefish je vzpostavitev bioekvivalence med predlagano generično formulacijo in originatorskim zdravilom (Pantecta 40 mg družbe Altana Pharma AG, Španija). Za zdravilo Pantoprazole Bluefish Pharmaceuticals AB sta bili predloženi dve bioekvivalenčni študiji, v katerih so primerjali predlagano formulacijo 40 mg z referenčnim zdravilom Pantecta 40 mg gastrorezistentnimi tabletami; ena študija je bila izvedena na tešče [PAN-2006/007], druga po zaužitju hrane [PAN-2006/006]. Predlagatelj je menil, da zasnova obeh bioekvivalenčnih študij upošteva zahteve iz veljavnih smernic glede bioekvivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98), znane farmakokinetične značilnosti pantoprazola in navedena navodila za dajanje, ki so podrobno razložena v povzetku glavnih značilnosti zdravila („*pogoltnite celo z vodo pred obrokom*“). Izsledki študije medsebojnega delovanja s hrano, skupaj z dokazom bioekvivalence na tešče (priporočen način odmerjanja) in z obširnimi podatki o raztapljanju *in vitro* (namenjeni posnemanju želodčnega „okolja“ po zaužitju hrane) so ustrezno izključili razliko med formulacijama glede integritete črevesne obloge in tveganja sprostitve celotnega odmerka naenkrat.

Začetni bioekvivalenčni študiji

Predlagatelj je predložil rezultate dveh bioekvivalenčnih študij z enojnim peroralnim odmerkom 40 mg z zdravimi prostovoljci: **PAN-2006/007** (študija na tešče), **PAN-2006/006** (študija po zaužitju hrane). Ti dve študiji sta bili navzkrižni, odprti, randomizirani bioekvivalenčni študiji zaporedja zdravljenja, izvedeni z zdravimi prostovoljci; upoštevali sta veljavne smernice in farmakološke značilnosti pantoprazola, podaljšan T-maks, povečano variabilnost (zlasti Cmaks) in nespremenjeno razpolovno dobo pri uporabi po zaužitju hrane.

V študiji medsebojnega delovanja s hrano so bila v protokolu določena merila za osamelce na podlagi pilotnih podatkov, ki določajo morebitne izključitve na podlagi naslednjega:

- delež osamelcev za testno formulacijo ne sme biti večji od referenčnega +20 % (zaokroženo na najbližjo celo vrednost);
- vrednost bo veljala za osamelca, če je izpolnjen vsaj eden od naslednjih pogojev:
 - popolna ali skoraj popolna odsotnost absorpcije zdravila (AUClast je pod 10 % povprečnih vrednosti pripadajoče formulacije);
 - če je T-maks >12 ur.

Predlagatelj je dokazal, da je „predhodna določitev“ osamelcev skladna z veljavnimi smernicami o proučevanju bioekvivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 in EMEA/CHMP/EWP/40326/2006). Pričakovano je bilo, da bodo osamelci prisotni v obeh študijskih skupinah (skupini s testnim in originatorskim zdravilom) v študiji po zaužitju hrane.

Odbor CHMP je ugotovil, da se rezultati ujemajo z razpoložljivimi objavljenimi informacijami o medsebojnem delovanju formulacij pantoprazola s hrano, ki opisujejo morebitno odloženo absorpcijo in povečanje variabilnosti.

Analitične metode in farmakokinetične spremenljivke

Predlagatelj je predložil analitična poročila k študijam. Uporabljena so bila standardna merila bioekvivalence tj. 90 % intervalov zaupanja za razmerja AUC in Cmaks mora biti v sprejemljivem razponu 80,00–125,00.

Predlagatelj je predložil več referenčnih gradiv za utemeljitev variabilnosti farmakokinetike pantoprazola. V skladu s *Coupe A.J. et al. (1991)* lahko hrana odloži praznjenje želodca do 10–11 ur in s tem vpliva na čas absorpcije peroralno dajanih zdravil. Pantoprazol je znan tudi po tem, da odloži absorpcijo in poveča farmakokinetično variabilnost pri nekaterih posameznikih ob jemanju s hrano, čeprav na obseg absorpcije [AUC] v splošnem ne vpliva (*Radhofer-Welte, 1999, in Fitton in Wiseman ter 1996 Andersson*). Poleg tega je ameriški urad FDA v svojem povzetku odobritve originatorskega zdravila, Protonix 20 mg in Protonix 40 mg, objavila povečanje T-maks z 1–4 ur na tešče na 5–12 ur (zaradi odložene absorpcije ob zaužitju hrane) [*Povzetek odobritve zdravil Protonix 20 mg in Protonix 40 mg ameriškega urada FDA*].

Dokazano je bilo, da učinek takšne odložene absorpcije pantoprazola na učinkovitost zdravila pri posameznih bolnikih vpliva na AUC, ne pa na Cmaks, saj je AUC povezan s stopnjo zaviranja izločanja kisline [*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*].

Ta kinetična sprememba je pogosta pri pantoprazolu, zato je v povzetku glavnih značilnosti zdravil, ki vsebujejo pantoprazol, v EU navedeno: „*Pogoltnite cele z vodo pred obrokom*“

Urniki vzorčenja

Evropske smernice določajo merila za zasnovo študije biološke razpoložljivosti in bioekvivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Načrtovani urniki vzorčenja mora podati ustrezno oceno Cmaks in zadostno opredeliti krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa, da se zagotovi zanesljiva ocena obsega absorpcije.

To je v splošnem zagotovljeno, če znaša AUC, ki je izpeljana iz meritev, najmanj 80 % AUC, ekstrapolirane do neskončnosti. Če je potrebna zanesljiva ocena končnega razpolovnega časa, jo je mogoče pridobiti z zbiranjem najmanj treh do štirih vzorcev med končno logaritemsko-linearno fazo.

Na podlagi končne eliminacijske razpolovne dobe približno 1 ure je bila razpolovna doba trikrat potrjena za zadostno, da zajame eliminacijo 83 % zdravila, petkrat pa za zadostno, da zagotovi skoraj popolno eliminacijo. Obdobje 15 ur je tako veljalo za ustrezno za kvantifikacijo najmanj 80 % skupnega obsega AUC, kot priporočajo smernice.

Predlagatelj je opredelil urnik vzorčenja v izvedeni študiji ob upoštevanju splošnih informacij iz razpoložljivih objavljenih referenc, ki v splošnem podpirajo časovni razpon praznjenja želodca od manj kot 1 ure do približno 5 ur, pri čemer se upoštevajo različni vnosi hrane.

Predlagatelj je s pomočjo rezultatov glavne analize ocenil verjetnost bioinekvivalence; izkazalo se je, da je verjetnost za C_{max} manjša od 1 %, za AUC_{last} pa manjša od 0,02 %.

CHMP je na podlagi rezultatov študije sklenil, da je razlika v mehanizmu farmakokinetike pri testnem in originatorskem zdravilu izjemno malo verjetna glede na jasen dokaz bioekvivalence v glavni in v sekundarni analizi (celotna analiza z merljivimi vrednostmi).

Potrditvena farmakokinetična študija (koda študije: 2009-2106)

Predlagatelj je predstavil rezultate nadaljnje potrditvene študije po zaužitju hrane s končno vzorčno točko 30 ur. Namen te študije je bil preveriti učinek hrane na kinetiko dveh formulacij pantoprazola in njuno stabilnost/razpadanje, odsotnost sprostitve celotnega odmerka naenkrat, ter izključiti razlike med formulacijama.

Študija je bila izvedena po zaužitju hrane, in sicer so osebe 30 minut pred dajanjem zdravila zaužile visokokalorični zajtrk z veliko maščobami. Vzorci so bili takoj shranjeni pri $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ in preneseni v analitični laboratorij. Premor je trajal 7 dni.

Odbor CHMP je menil, da je bilo zdravilo dano dovolj zgodaj po zajtrku (30 minut). Časi vzorčenja so bili proti koncu obdobja opazovanja podaljšani, kar je bila šibka točka prejšnje študije. Opazovano obdobje 30 ur je presegalo minimalno zahtevo za študije s pantoprazolom, kjer znaša 24 ur. Premor je bil dovolj dolg glede na kratko razpolovno dobo spojine.

CHMP je sklenil, da je celotna zasnova študije sprejemljiva.

Ker so bile v prejšnjih bioekvivalenčnih študijah in v potrditveni študiji uporabljene različne serije, je predlagatelj predložil primerljive študije raztapljanja pri pH 6 in 6,8 za te različne serije. Za ti dve pH-vrednosti sta bili dokazani podobni hitrosti raztapljanja.

Proučevana populacija

Predlagatelj je predstavil populacijo, ki je sodelovala v potrditveni študiji. Da bi bilo mogoče izključiti osebe z določenimi boleznimi, so se za določitev zdravih prostovoljcev za študije uporabljala običajna merila za vključitev in izključitev.

CHMP je menil, da so merila za vključitev in izključitev ter vključene osebe, število in vrsta odstopanj od protokola sprejemljivi.

Analitične metode v študijah na tešče in po zaužitju hrane

Dokumentacija analitičnih metod je vključevala analitično poročilo in poročilo o revalidaciji.

CHMP je menil, da je celotna analitična dokumentacija zadostna, vendar je izpostavil vprašanje dolgoročne stabilnosti kot glavni zadržek in predlagatelja pozval, naj odgovoru na sprejet seznam izrazitih zadržkov priloži podatke o dolgoročni stabilnosti.

Farmakokinetične spremenljivke

Primarna analiza je vključevala analizo AUClast in Cmaks z logaritemsko preoblikovanimi razmerji in 90 % intervali zaupanja. Uporabljena so bila standardna merila bioekvivalence, tj. 90 % intervalov zaupanja za razmerja AUC in Cmaks mora biti v sprejemljivem razponu 0,80–1,25.

Povprečno razmerje med „testno in referenčno vrednostjo“ je bilo izračunano kot 85,6 z 90 % intervali zaupanja od 77,6 do 95,6 %. Predlagatelj je opozoril, da utegne biti v določenih situacijah, npr. pri pantoprazolu, sprejemljiv širši interval (75–133 %) za Cmaks „z utemeljitvijo zlasti kakršnih koli zadržkov glede varnosti ali učinkovitosti za bolnike, ki bi jim zamenjali formulacijo“. Širši sprejemljiv interval (75–133 %) za bioekvivalenco je utemeljen, saj se je pantoprazol pri uporabi po zaužitju hrane izkazal za zelo variabilnega.

Predlagatelj je **visoko variabilne farmakokinetične lastnosti** pantoprazola po zaužitju hrane utemeljil z biofarmaceutskim klasifikacijskim sistemom. Po tem sistemu je pantoprazol na podlagi biofarmaceutskega klasifikacijskega sistema uvrščen v prehodni razred III kot visoko topno zdravilo z nizko prepustnostjo.

Fleisher et al, 1996 in de Campos et al., 2007 so navedli, da imajo zdravila razreda III biofarmaceutskega klasifikacijskega sistema visoko variabilno farmakokinetično dispozicijo, če se dajejo ob obroku, in sicer zaradi zmanjšanja absorpcije zaradi preprostih fizikalnih ovir. Pri posameznih bolnikih je bilo dokazano, da je AUC, ne pa tudi Cmaks, povezan s stopnjo zaviranja izločanja kisline, za katero je znano, da je povezana z zdravljenjem bolezni, ki jih povzroča kislina, ter da ni časovne povezave med najvišjo plazemsko koncentracijo in največjim zaviranjem izločanja kisline, ki ga povzročajo zaviralci protonske črpalke [*Hatlebakk, 1996*].

CHMP je menil, da razširitev navedenega intervala zaupanja za Cmaks ni bila vnaprej opredeljena v protokolu študije. Opredeljeni parametri, uporabljene metode analize in merila uspešnosti so standardni in sprejemljivi, vendar je CHMP predlagatelja pozval, naj v poročilu o študiji pojasni neuspeh dokaz bioekvivalence za parameter Cmaks.

Predlagatelj je odgovoril, da utegne za pantoprazol veljati manj stroga zahteva, in predložil poročilo o pričakovanem kliničnem pomenu odložene absorpcije pantoprazola, ki je bila opažena v študiji 2009-2106. Prvi del strokovnega poročila navaja osnovna dejstva o farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnostih pantoprazola: predhodno znane značilnosti pantoprazola glede 77 % biološke razpoložljivosti, le neznatna odložitev absorpcije, povečana variabilnost, vendar nespremenjena hitrost in obseg absorpcije pri dajanju s hrano. Nadalje se je strokovnjak skliceval na dve novejši študiji (*De Campos DR et al: Drug Res 2007; Filipe A et al. Drug Res 2008; in Mendes Drug Res 2008*), v katerih je bilo ugotovljeno, da lahko dajanje pantoprazola s hrano povzroči zmanjšanje Cmaks in AUC ter bistveno odloži absorpcijo.

Strokovnjak se je skliceval na rezultate študije 2009-2106 in ugotovil, da ni bilo učinka sprostitve celotnega odmerka naenkrat, da je bila odložitev antisekretornega učinka opažena po prvem odmerku ter da so imeli naknadni odmerki majhen učinek na zaviranje izločanja kisline.

CHMP je menil, da razlika v Cmaks med testnim in originatorskim zdravilom ni klinično pomembna. Sklenil je, da sta obe formulaciji enakovredni in terapevtsko enakovredni ter da ne predstavljata tveganja za klinično obravnavanje bolnikov.

Rezultati glede varnosti

Med študijo so poročali o 80 neželenih dogodkih. Vsi so bili blagi, nekatere neželene dogodke je bilo na koncu mogoče pripisati proučevanemu zdravilu. Laboratorijske abnormalnosti v laboratorijskih ocenah po zaključku študije so bile opažene pri skupno 11 osebah. Vse razen ene so bile opredeljene za klinično nepomembne oz. so bile odpravljene po nadaljnjem spremljanju, ki ga je opravil predlagatelj. Med študijo ni bilo primerov smrti, niti resnih ali drugih pomembnih neželenih dogodkov.

CHMP je sklenil, da iz predloženih podatkov ni mogoče ugotoviti pomislekov glede varnosti.

Odsotnost razlike med formulacijama

Uvod v študijo – PAN-2006-006, medsebojno delovanje s hrano

Predlagatelj je predstavil glavno analizo vzorcev plazme, razen osamelcev, v študiji PAN-2006/006 in analizo celotnega vzorca, vključno z vsemi primeri. Poleg tega zaključek o bioekvivalenci podpirajo podatki o gastrozestenci *in vitro* in raztapljanju *in vitro*, ki so predstavljeni in obravnavani v tem odgovoru.

Glavna analiza

Statistična analiza, ki je bila izvedena v skladu z vnaprej določenimi merili iz protokola, je bila predstavljena kot glavna analiza. Pred izvedbo glavne analize so bili podatki o tistih prostovoljcih, ki so bili opredeljeni za osamelce, izključeni iz nabora podatkov za analizo. V statistični analizi ni bila uporabljena ekstrapolacija ali imputacija.

Sekundarna analiza

Statistična analiza, ki je bila izvedena z vsemi ocenljivimi podatki za vse prostovoljce, je bila predstavljena kot sekundarna analiza. Vsi razpoložljivi podatki so bili vključeni brez imputacije ali ekstrapolacije. CHMP je potrdil analizo celotnega vzorca vključno z vsemi primeri in sklenil, da je obe proučevani formulaciji mogoče šteti kot bioekvivalentni.

Potrditvena študija medsebojnega delovanja s hrano – 2009-2106

V tej študiji je bil AUC v zahtevanem sprejemljivem intervalu za bioekvivalenco (80–125). Za C_{max} je interval zaupanja 77,6–95,6 %, kar je nekoliko nižje od intervala sprejemljivosti (80–125), vendar je variabilnost med posamezniki (zasnova 2 obdobj in 2 zaporedij) večja od 30 % (36 %), kar je podobno podatkom, ki so navedeni v literaturi za pantoprazol. CHMP je po obravnavi predloženih podatkov sklenil, da med formulacijama ni klinično pomembne razlike.

CHMP je sprejel tudi seznam izrazitih zadržkov, v katerem je predlagatelja pozval, naj podrobneje pojasni še nerešena vprašanja.

Glavni zadržek – seznam izrazitih zadržkov – V1: Predlagatelj je bil pozvan, naj predloži dokumentacijo o dolgoročni stabilnosti zamrznjene plazme, da bi bilo mogoče v celoti dokumentirati točnost laboratorijskih ocen.

Predlagatelj je predložil dodatno validacijsko študijo. Ta je vključevala zahtevane podatke o dolgoročni stabilnosti vzorcev človeške plazme skupaj s podatki o dolgoročni stabilnosti osnovnih raztopin (749 dni pri –25 °C) in stabilnosti avtomatskega vzorčevalnika (122,5 ur pri 5 °C).

Vsi preskusi so izkazali zadovoljive rezultate z le majhnimi odstopanji. Pri preskusu dolgoročne stabilnosti je bilo opaženo zmanjšanje vsebnosti pantoprazola za 6–8 % nazivne vsebnosti, kar je veljalo za sprejemljivo. Podani so bili podrobni rezultati podatkov o dolgoročni stabilnosti človeških vzorcev.

CHMP je menil, da se je predlagatelj ustrezno odzval na zahtevek in predložil podatke, vključno z dodatnimi podatki o stabilnosti pantoprazola v različnih pogojih. Vsi preskusi so izkazali sprejemljive rezultate. CHMP je sklenil, da je to vprašanje pojasnjeno.

Drugi zadržki s seznama izrazitih zadržkov – V1: Predlagatelj je bil pozvan, naj pojasni izvor in ime referenčnega zdravila, uporabljenega v novi bioekvivalenčni študiji.

Razložil je, da je referenčno zdravilo, ki je bilo uporabljeno v vseh izvedenih bioekvivalenčnih študijah, zdravilo Pantecta, ki je odobreno v Španiji. Zdravilo, uporabljeno v študijah Pan 2006/006 in Pan 2006/007, je proizvedla družba Altana, zdravilo iz študije 2009-2106 pa družba Nycomed. Vzrok za spremembo naziva je bil prevzem družbe. Predloženo je bilo tudi navodilo za bolnike za uporabo referenčnega zdravila. CHMP je menil, da je odgovor predlagatelja sprejemljiv. Informacije o originatorskem zdravilu so bile zadostno pojasnjene.

Seznam izrazitih zadržkov – V2: Predlagatelj je bil pozvan, naj navede velikost serije za serijo, uporabljeno v novi bioekvivalenčni študiji testnega zdravila.

Predložil je odgovor in v njem pojasnil zahtevano. Poleg tega je predložil celotno analitično potrdilo (testnega in referenčnega zdravila) za vse rezultate, ki so skladni s specifikacijami. CHMP je sklenil, da je to vprašanje pojasnjeno.

Seznam izrazitih zadržkov – V3: Predlagatelj je bil pozvan, naj predloži dodatne ocene farmakokinetike za testno in referenčno zdravilo, ki sta bili uporabljene v novi bioekvivalenčni študiji, kot so časovni zamiki in odstotek ekstrapoliranega AUC.

Predložil je oceno časovnih zamikov in odstotek ekstrapoliranega AUC. Poleg tega je predložil podatke o farmakokinetičnih parametrih iz študije 2009-2106. Dokazal je, da je bilo število bolnikov s povečanim odstotkom ekstrapoliranega AUC zelo nizko in da je bila variabilnost pri obeh proučevanih parametrih zelo visoka.

CHMP je sklenil, da je ocena odstotka ekstrapoliranega AUC pokazala povsem ustrezno obdobje vzorčenja/čase vzorčenja. Ocena časovnega zamika je pokazala klinično zanemarljive razlike glede odložitve absorpcije pantoprazola iz dveh pripravkov.

Če povzamemo, veljata oba rezultata za povsem sprejemljiva.

PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE

Ob upoštevanju naslednjega:

Odbor CHMP je pridobil zadovoljive utemeljitve v zvezi z zasnovo študije glede:

- urnika vzorčenja,
- vnaprejšnje določitve osamelcev,
- rezultatov potrditvene študije, preskusa raztapljanja in rezultata dolgoročne stabilnosti zamrznjene plazme.

CHMP meni, da je bila bioekvivalenca med testnim in originatorskim zdravilom dokazana tudi pri uporabi po zaužitju hrane;

CHMP je priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s pogoji iz Dodatka IV. Veljaven povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo so enaki zadnjim različicam, pripravljenim v postopku usklajevalne skupine in navedenim v Dodatku III za zdravilo Pantoprazole Bluefish in z njim povezana imena (glejte Dodatek I).

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Veljavni povzetek glavnih značilnosti zdravila, ovojnina in navodilo za uporabo so končne različice, dogovorjene v postopku Kordinacijske skupine.

DODATEK IV
POGOJI ZA DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM

POGOJI V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Predlagatelj se je zavezal, da bo v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES in glede na rezultat postopka usklajevanja povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki trenutno še poteka, posodobil povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo z referenčnim zdravilom Protium in povezanimi imeni.