

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Österrike	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg och 40 mg	Enterotabletter	Oral användning
Danmark	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish	20 mg och 40 mg	Enterotabletter	Oral användning
Finland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero-tabletter	20 mg och 40 mg	Enterotabletter	Oral användning
Frankrike	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg och 40 mg	Enterotabletter	Oral användning
Tyskland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg och 40 mg	Enterotabletter	Oral användning
Ungern	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv-ellenálló tableta	20 mg och 40 mg	Enterotabletter	Oral användning
Irland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistent tablet	20 mg och 40 mg	Enterotabletter	Oral användning
Italien	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazolo Bluefish	20 mg och 40 mg	Enterotabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u> <u>EU/EES</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Holland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg och 40 mg	Enterotabletter	Oral användning
Norge	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg och 40 mg	Enterotabletter	Oral användning
Polen	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish	20 mg och 40 mg	Enterotabletter	Oral användning
Portugal	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish	20 mg och 40 mg	Enterotabletter	Oral användning
Spanien	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro-resistentes	20 mg och 40 mg	Enterotabletter	Oral användning
Sverige	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Sverige	Pantoprazole Bluefish	20 mg och 40 mg	Enterotabletter	Oral användning

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL FÖR POSITIVT YTTRANDE

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV PANTOPRAZOL BLUEFISH MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Pantoprazol är en protonpumpshämmare (PPI), indikerad för behandling av sjukdomar i magtarmkanalen i samband med hypersekretion av syror som magsår och duodenalsår, refluxesofagit (behandling och förebyggande av återfall), behandling av icke erosiv gastroesofagal refluxsjukdom (GERD), förebyggande av ulcus i samband med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), Zollinger-Ellisons syndrom, utrotning av *H. pylori*.

Storbritannien var referensmedlemsstat i det decentraliserade förfarandet för ansökan för Pantoprazol Bluefish, medan de berörda medlemsstaterna var Tjeckien, Tyskland, Polen och Slovakien. Det originalläkemedel som användes i bioekvivalensstudierna var Pantecta 40 mg, som utvecklats av Altana Pharma AG, Spanien.

Under det decentraliserade förfarandet framförde en berörd medlemsstat viktiga invändningar som gäller bioekvivalens med originalläkemedlet efter intag av föda. Följande potentiella allvarliga risk för folkhälsan hänsköts därför till CHMP: I studien PAN 2006/006 (bioekvivalens efter födointag) gjordes inte någon tillfredsställande utvärdering av testformuleringen i förhållande till födointag, och därför är det inte möjligt att med tillräcklig visshet utesluta en skillnad i formulering mellan det testade läkemedlet och referensläkemedlet. Utformningen av den här studien ansågs vara olämplig i följande avseenden:

- Provtagningsstid (borde ha varit minst 24 timmar).
 - Protokollets specifikationer av extremvärden, och efterföljande utslutning av extremvärden.
- CHMP riktade en lista med frågor och ytterligare en lista med obesvarade frågor till sökanden om frågor som har att göra med bioekvivalens med originalläkemedlet efter intag av föda.

I den antagna listan med frågor krävde CHMP att sökanden skulle diskutera utformning och resultat av bioekvivalensstudien efter intag av föda med hänsyn till följande viktiga aspekter:

- i) Motiveringen för studiens utformning, särskilt provtagnings schemat på 15 timmar och grunden för fördefinierade extremvärden på grundval av väl karakteriserad och förväntad försenad absorption av pantoprazol efter intag av föda i en liten andel av deltagarna i studien – detta borde diskuteras i förhållande till gällande riktlinjer och huruvida det är möjligt att utesluta en skillnad mellan formuleringarna efter intag av föda på grundval av utvärderade data.
- ii) Resultaten av analyserna av data från studien och varför sökanden anser att de utesluter en skillnad mellan formuleringarna efter intag av föda.
- iii) Resultaten av kompletterande provning av upplösning, utformad för att efterlikna den gastriska miljön efter intag av föda, och det ytterligare stöd som dessa data ger tillsammans med diskussionen om möjlig klinisk relevans/tillämplighet.

Sökanden slog samman sitt svar på de två första delarna av frågan [i) och ii)], eftersom det finns en avsevärd överlappning mellan dem. Svaret på den tredje delen iii) har lämnats separat. I sitt svar lämnade sökanden även in resultaten av den bekräftande bioekvivalensstudien (2009–2106) med provtagningsperiod på upp till 30 timmar.

Ansökan för Pantoprazol Bluefish bygger på fastställandet av bioekvivalens mellan den föreslagna generiska formuleringen och originalläkemedlet (Pantecta 40 mg, tillverkat av Altana Pharma AG, Spanien). Bluefish Pharmaceuticals AB lämnade in två bioekvivalensstudier vari den föreslagna formuleringen 40 mg jämfördes med referensläkemedlet Pantecta 40 mg enterokapslar. Den ena studien utfördes i fastande tillstånd [PAN-2006/007] och den andra efter födointag [PAN-2006/006].

Sökanden ansåg att utformningen av båda dessa bioekvivalensstudier tog hänsyn till kraven i nu gällande riktlinjer för bioekvivalens (CPMP/EWP/QWP/1401/98), kända farmakokinetiska egenskaper för pantoprazol och de anvisningar för administration som anges i produktresumén (*sväljs hela med vatten före måltid*). Det ansågs att resultaten från studien av interaktion med födointag, tillsammans med påvisandet av bioekvivalens i fastande tillstånd (den rekommenderade metoden för dosering), och de omfattande data om

upplösning in vitro (utformade för att efterlikna den gastriska ”miljön” efter intag av föda) var tillräckliga för att kunna utesluta en skillnad mellan formuleringarna vad gäller höljets integritet och risken för ”dose dumping”.

Inledande bioekvivalensstudier

Den sökande lade fram resultaten av två bioekvivalensstudier vid en enkel oral dos på 40 mg, hos friska frivilliga: **PAN-2006/007** (studie i fastande tillstånd), **PAN-2006/006** (studie efter intag av föda). Dessa studier var öppna, randomiserade överkorsningsstudier av bioekvivalens, som utförts på friska frivilliga. Studierna tog hänsyn till gällande riktlinjer och pantoprazols farmakologiska egenskaper, förlängt T-max, ökad variation (särskilt Cmax), och oförändrad halveringstid efter intag av föda.

I studien av interaktion med födointag angav protokollet kriterier för extremvärden som bygger på pilotdata som definierade möjliga uteslutningar på grund av följande:

- Andelen fall från testformuleringen som ligger utanför får inte vara högre än referensvärdet + 20 procent (avrundat till närmaste heltal).
- Ett fall kommer att betraktas som ett extremvärde om minst ett av följande villkor gäller:
 - Läkemedlet absorberas inte alls eller nästan inte alls (AUClast är lägre än 10 procent av genomsnittsvärdena för motsvarande formulering).
 - Om T-max är > 12 timmar.

Sökanden visade att ”förhandsdefinitionen” av extremvärden överensstämde med gällande riktlinjer för undersökning av bioekvivalens (CPMP/EWP/QWP/1401/98 och i EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

Det förväntades att extremvärden skulle förekomma med båda studiegrupperna (för det testade läkemedlet och för originalläkemedlet) i studien efter intag av föda.

CHMP konstaterade att resultaten överensstämde med tillgänglig publicerad information om interaktion med födointag för formuleringar med pantoprazol, som beskriver en potentiellt försenad absorption och en ökad variation.

Analysmetoder och farmakokinetiska variabler

Den sökande lämnade in analysrapporter för studierna. Standardkriterier för bioekvivalens användes, dvs. 90 procent CI av förhållandet för AUC och Cmax måste ligga inom det accepterade intervallet av 80,00–125,00.

Den sökande presenterade flera referenser till litteraturen för att motivera den farmakologiska variationen för pantoprazol.

Enligt *Coupe A.J. et al. (1991)* kan intag av föda försena gastrisk tömning i upp till 10–11 timmar och således påverka tidpunkten när oralt administrerade läkemedel absorberas. Det är även bekant att pantoprazol uppvisar egenskaper som försenad absorption och ökad variation när det tas i samband med födointag hos vissa individer, även om det allmänt anses att absorptionens omfattning [AUC] inte påverkas (*Radhofer-Welte, 1999, Fitton och Wiseman och Andersson 1996*). Dessutom publicerade FDA uppgifter om en ökning av T-max från 1–4 timmar i fastande tillstånd till mellan 5 och 12 timmar (som tillskrivs den försenade absorptionen i samband med födointag) i sin Summary of Approval för originalläkemedlet, Protonix 20 mg och Protonix 40 mg [*US FDA Summary of Approval Protonix 20 mg and Protonix 40 mg*]. Det påvisades att effekten av sådana förseningar på absorptionen av pantoprazol är relevant för AUC vad gäller läkemedlets effekt hos enskilda personer, men inte för Cmax eftersom AUC har ett samband med graden av syrasuppression [*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*].

Denna kinetiska förändring är vanligt förekommande med pantoprazol och är anledningen till att det i produktresuméer för läkemedel med pantoprazol i EU står *Sväljs hela med vatten före måltid*.

Tidtabell för provtagning

I de riktlinjedokument som gäller inom EU fastställs kriterierna för utformningen av studier av biotillgänglighet och bioekvivalens (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Den planerade tidtabellen för provtagning

ska ge en tillfredsställande uppskattning av C_{max} och ska omfatta tillräckligt mycket av tidskurvan för plasmakoncentrationer för att ge en tillförlitlig uppskattning av absorptionens omfattning. Detta uppnås, vanligtvis, om den AUC som erhålls från mätningar är åtminstone 80 procent av AUC extrapolerad till oändligheten. Om det krävs en tillförlitlig beräkning av slutlig halveringstid bör den erhållas genom att man samlar in åtminstone tre till fyra provexemplar under den slutliga loglinjära fasen. Baserat på en slutlig elimineringshalveringstid på ungefär 1 timme ansågs tre gånger halveringstiden vara tillräckligt för att täcka elimineringen av 83 procent av läkemedlet, och fem gånger halveringstiden ansågs ge i det närmaste fullständig eliminering. En period på 15 timmar ansågs följaktligen vara lämplig för kvantifiering av åtminstone 80 procent av total AUC, så som rekommenderas i riktlinjerna.

Den sökande fastställde tidtabellen för provtagning i den genomförda studien med hänsyn till den allmänna informationen från tillgängliga publicerade referenser som i allmänhet stödde ett tidsintervall för gastrisk tömning från mindre än 1 timme till ungefär 5 timmar beroende på varierande intag av föda.

Den sökande utvärderade sannolikheten för avsaknad av bioekvivalens med ledning av de viktigaste analysresultaten, och det visade sig vara mindre än 1 procent för C_{max} och 0,02 procent för AUC_{last}. På grundval av studiens resultat kom CHMP fram till att det, med tanke på att huvudanalysen och den sekundära analysen (hela analysen med mätbara värden) tydligt visade på bioekvivalens, är extremt osannolikt att det skulle finnas en skillnad i farmakokinetisk mekanism.

Bekräftande farmakokinetisk studie (studiekod: 2009–2106)

Den sökande presenterade resultaten av ytterligare en bekräftande studie efter intag av föda, med en slutlig provtagningspunkt vid 30 timmar. Syftet med denna studie var att undersöka effekten av föda på de två pantoprazolformuleringarnas kinetik och deras stabilitet/nedbrytning, om ”dose dumping” förekom och om det var möjligt att utesluta skillnader mellan formuleringarna.

Studien genomfördes efter intag av föda, och en fettrik frukost med mycket kalorier serverades 30 minuter innan läkemedlet administrerades. Proverna lagrades omedelbart vid –25 °C och överfördes till analysanläggningen. Washout-fasen var 7 dagar.

CHMP ansåg att intervallet före intaget av läkemedlet efter frukost (30 minuter) var tillräckligt kort. Provtagningstiderna förlängdes i slutet av observationsperioden, vilket föreföll råda bot på svagheter i den föregående studien. Observationsperioden på 30 timmar överskred minimikraven för studier med pantoprazol, som anses vara 24 timmar. Washout-fasen var tillräckligt lång med tanke på föreningens korta halveringstid.

CHMP kom fram till att den övergripande utformningen av studien var godtagbar.

Eftersom olika batcher användes under den föregående bioekvivalensstudien och i den bekräftande lade sökanden fram jämförande upplösningstudier vid pH 6 och 6,8 för dessa olika batcher. För de här två pH-värdena påvisades liknande upplösningar.

Studerad population

Den sökande presenterade den population som rekryterats för den bekräftande studien. Sedvanliga kriterier för vilka som ska tas med respektive uteslutas användes för att undanta försökspersoner med relevant sjukdom.

CHMP medgav att kriterierna för vilka som ska tas med respektive uteslutas, samt inkluderade försökspersoner, antal och typ av protokollavvikelser var godtagbara.

Analysmetoder – studier i fastande tillstånd och efter intag av föda

Dokumentationen av analysmetoderna bestod av en analysrapport och en revalideringsrapport.

CHMP ansåg att dokumentationen av analyserna på det hela taget var tillfredsställande, men tog upp frågan om långsiktig stabilitet som en viktig invändning och krävde att sökanden skulle lämna in data för stabiliteten på lång sikt i sitt svar på den antagna listan med obesvarade frågor.

Farmakokinetiska variabler

Den primära analysen genomfördes på AUClast och Cmax med hjälp av log-transformerade värden och konfidensintervall (CI) på 90 procent. Standardkriterier för bioekvivalens användes, dvs. 90 procent CI för AUC och Cmax måste ligga inom accepterade intervallet av 0,80–1,25.

Det genomsnittliga förhållandet ”provning över referens” beräknades som 85,6 med 90 procents konfidensintervall av 77,6–95,6 procent. Den sökande påpekade att i definierade situationer kan bredare intervall (75–133 procent) för Cmax vara godtagbara, i likhet med vad som gäller för pantoprazol, *om så är motiverat, med särskild hänsyn till eventuella farhågor för patienter som byter formulering*. Det bredare acceptansintervallet (75–133 procent) för bioekvivalens anses berättigat, eftersom pantoprazol har befunnits vara mycket varierande efter intag av föda.

Den sökande motiverade den **mycket varierande farmakokinetiken** för pantoprazol, efter intag av föda, med hänvisning till klassificeringssystemet för bioläkemedel (BCS). Enligt detta system är pantoprazol klassificerat som ”provisional BCS class III”, dvs. ett läkemedel med hög löslighet och låg genomtränglighet. *Fleisher et al, 1996* och *de Campos et al, 2007*, beskriver läkemedel i BCS klass III som att de har en mycket varierande farmakokinetisk disposition om de tas efter födointag på grund av en minskad absorption som beror på enkla fysiska hinder. Hos enskilda patienter visades att det finns en korrelation mellan AUC, men inte Cmax, och graden av syrasuppression, och det är känt att det finns en korrelation mellan graden av syrasuppression och sjukdomar som är relaterade till sur miljö, och att det inte finns något temporalt samband mellan höga plasmakoncentrationer och maximal syrasuppression orsakad av protonpumpshämmare [*Hatlebakk, 1996*].

CHMP konstaterade att utvidgningen av det angivna konfidensintervallet för Cmax inte hade definierats på förhand i studiens protokoll. Fastställda parametrar, använda metoder för analys och framgångskriterier förefaller att vara standard och anses godtagbara. CHMP uppmanade emellertid sökanden att klargöra varför bioekvivalens inte hade påvisats för parametern Cmax i undersökningsrapporten.

Sökanden svarade att ett mindre strikt krav kan tillämpas för pantoprazol och lämnade in en rapport om förväntad klinisk relevans för den försenade absorptionen av pantoprazol som observerats i studien 2009-2106. I den första delen av expertrapporten redovisas grundläggande fakta om pantoprazols farmakokinetik och farmakodynamik: pantoprazols tidigare kända egenskaper, 77 procents biotillgänglighet, en endast ringa försening av absorptionen, ökad variation, men oförändrad andel och omfattning av absorptionen när det ges i samband med föda. Sedan hänvisades i expertrapporten till två nya studier (de Campos DR et al: Drug Res 2007; Filipe A et al. Drug Res 2008; och Mendes Drug Res 2008) som visade att administration av pantoprazol med föda kan framkalla minskningar av Cmax och AUC och påtagligt försena absorptionen.

Expertrapporten hänvisade till resultaten av studien 2009–2106 och kom fram till att det inte förekom någon ”dose dumping”, att det hade observerats att en försenad start för den antisekretoriska effekten sammanföll med den första dosen och att följande doser hade mindre effekt på syrasuppression. CHMP konstaterade att skillnaden i Cmax mellan provningen och originalläkemedlet inte hade någon klinisk betydelse. CHMP kom fram till att båda formuleringarna är ekvivalenta, att de är terapeutiskt ekvivalenta och att det inte finns någon risk för den kliniska hanteringen av patienterna.

Säkerhetsresultat

Under studien rapporterades 80 biverkningar. Samtliga av dem var av mild allvarlighetsgrad; några biverkningar befanns till sist stå i samband med studiens medicinering. Det fanns onormala laboratorievärden i laboratorietvärderingar efter studien för sammanlagt 11 personer. Alla utom en av dem hade antingen blivit klassificerade som utan klinisk betydelse eller lösts efter den uppföljning som sökanden genomfört. Det förekom inte några dödsfall och inga allvarliga eller på annat sätt signifikanta biverkningar under studien.

CHMP kom fram till att det inte går att sluta sig till att det skulle finnas några säkerhetsfrågor med ledning av inlämnade data.

Avsaknad av en skillnad mellan formuleringar

Inledning till studien – PAN-2006-006, interaktion med födointag

Den sökande presenterade huvudanalysen av plasmaproverna med undantag för extremvärden i studien PAN-2006/006 och även analysen av samtliga provexemplar med alla fall. Dessutom presenterades data för gastroresistens *in vitro* och upplösning *in vitro*. Dessa data presenterades och diskuterades i denna slutsats till stöd för bioekvivalens.

Huvudanalys

Den statistiska analys som genomförts enligt de kriterier som på förhand fastställts i protokollet presenterades som huvudanalysen. För att genomföra huvudanalysen undantogs data för de frivilliga som hade identifierats som extremvärden från de data som ingick i analysen. Ingen extrapolering eller imputation har använts i den statistiska analysen.

Sekundär analys

Den statistiska analys som genomfördes med alla data som var tillgängliga för utvärdering för samtliga frivilliga presenterades som den sekundära analysen. Samtliga tillgängliga data inkluderades utan någon imputation eller extrapolering.

CHMP bekräftade analysen av samtliga prover inklusive alla fall och kom fram till att båda de studerade formuleringarna kan anses vara bioekvivalenta.

Bekräftande studie av interaktion med födointag 2009–2106

I denna studie uppfyllde AUC kravet på acceptansintervall för bioekvivalens (80–125). För C_{max} är konfidensintervallet 77,6–95,6 procent, vilket är något under acceptansintervallet (80–125), men variationen mellan olika individer (2 perioder 2 sekvenser) är högre än 30 procent (36 procent), vilket liknar de uppgifter som rapporterats för pantoprazol i litteraturen.

CHMP beaktade de rapporterade uppgifterna och kom fram till att det inte fanns någon skillnad i formulering av någon klinisk betydelse.

CHMP antog även en lista med obesvarade frågor och uppmanade sökanden att närmare förtydliga de obesvarade frågorna.

Stora farhågor – den första frågan i listan med obesvarade frågor: Sökanden uppmanades att lämna in dokumentation av långsiktig stabilitet för djupfryst plasma för att fullt ut dokumentera laboratorieutvärderingarnas noggrannhet.

Sökanden lämnade in en kompletterande valideringsstudie. Den omfattade begärda data om långsiktig stabilitet för prover av human plasma tillsammans med data för långsiktig stabilitet för stamlösningar (749 dagar vid –25 °C) och stabilitet för auto-sampler (122,5 timmar vid 5 °C).

Alla provningar gav tillfredsställande resultat med endast små avvikelser. För långsiktig stabilitet kunde man se en minskning av innehållet av pantoprazol med 6–8 procent av det nominella innehållet, vilket ansågs vara godtagbart.

Detaljerade resultat av långsiktig stabilitet för humana provexemplar redovisades.

CHMP ansåg att sökanden har lämnat de begärda svaren och lämnat in efterfrågade uppgifter, tillsammans med kompletterande data om pantoprazols stabilitet under olika förhållanden. Alla provningar gav godtagbara resultat. CHMP ansåg att frågan var löst.

Andra farhågor – den första frågan i listan med obesvarade frågor: Sökanden uppmanades att klargöra ursprung och namn för det referensläkemedel som användes i den nya bioekvivalensstudien

Sökanden uppgav att referensläkemedlet i samtliga genomförda bioekvivalensstudier var Pantecta, vilket marknadsförs i Spanien. Tillverkaren var Altana för studierna PAN 2006/006 och PAN 2006/007 samt Nycomed för studie 2009–2106. Namnbytet orsakades av ett företagsuppköp. Dessutom tillhandahölls bipacksedeln för referensläkemedlet.

CHMP ansåg att sökandens svar var godtagbart. Informationen om originalläkemedlet har klargjorts på ett tillfredsställande sätt.

Lista med obesvarade frågor – andra frågan: Sökanden uppmanades att ange storleken på den sats som använts för den nya bioekvivalensstudien för det testade läkemedlet.

Sökanden gav tillfredsställande svar på ovanstående frågor. Dessutom lämnade man in ett komplett analyscertifikat (av testat läkemedel och referensläkemedel) där samtliga resultat uppfyllde kraven i specifikationerna.

CHMP ansåg att frågan var löst.

Lista med obesvarade frågor – tredje frågan: Sökanden uppmanades att lämna in kompletterande farmakokinetiska utvärderingar för det testade läkemedlet och referensläkemedlet för den nya bioekvivalensstudien som fördröjningstider (lag-times) och procent extrapolerad AUC.

Sökanden inkom med utvärdering av fördröjningstider (lag-times) och procent extrapolerad AUC. Dessutom lämnades data in för farmakokinetiska parametrar från studie 2009–2106. Sökanden visade att antalet patienter med förhöjd procent extrapolerad AUC var mycket lågt och att variationen i de båda parametrarna av intresse var mycket hög.

CHMP kom fram till att utvärderingen av andelen extrapolerad AUC visade provtagningsperioder/provtagningsstider som var helt utan invändningar. Utvärderingen av fördröjningstid (lag-time) visade kliniskt försumbara skillnader vad gäller absorption av pantoprazol från de två preparaten. Avslutningsvis ansågs båda resultaten vara helt godtagbara.

SKÄL FÖR POSITIVT YTTRANDE

CHMP fann att motiveringarna för studiens utformning var tillfredsställande i följande avseenden:

- Tidtabellen för provtagning.
- Förhandsdefinitionen av extremvärden.
- Resultaten av den bekräftande studien, provningen av upplösning och resultaten av långsiktig stabilitet för djupfryst plasma.

CHMP anser att bioekvivalens mellan det testade läkemedlet och originalläkemedlet har påvisats även efter intag av föda.

CHMP har rekommenderat att godkännande för försäljning beviljas på de villkor som anges i bilaga IV. Gällande produktresumé, märkning och bipacksedel är slutliga versioner för Pantoprazol Bluefish med synonymer (se bilaga I), som uppnåtts genom förfarandet med samordningsgruppen som nämns i bilaga III.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Gällande produktresumé, märkning och bipacksedel är de finala versionerna från koordinationsgruppsproceduren.

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

VILLKOR AVSEENDE SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Den sökande åtog sig att uppdatera produktresumén och bipacksedeln i enlighet med resultatet av det pågående förfarandet för harmonisering av produktresuméer enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG med referensläkemedlet Protium med synonymer.