

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIILE
PRODUSELOR MEDICAMENTOASE, CALEA DE ADMINISTRARE, SOLICITANȚII ÎN
STATELE MEMBRE**

<u>Stat membru UE/SEE</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Republica Cehă	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road Londra, Marea Britanie NW10 3JE	Pantoprazole 20 mg Enterosolventní tablety	20 mg	Comprimat gastro-rezistent	Orală
Republica Cehă	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road Londra, Marea Britanie NW10 3JE	Pantoprazole 40 mg Enterosolventní tablety	40 mg	Comprimat gastro-rezistent	Orală
Germania	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road Londra, Marea Britanie NW10 3JE	Pantoprazole 20 mg Magensaftresistente Tablette	20 mg	Comprimat gastro-rezistent	Orală
Germania	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road Londra, Marea Britanie NW10 3JE	Pantoprazole 40 mg Magensaftresistente Tablette	40 mg	Comprimat gastro-rezistent	Orală
Polonia	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road Londra, Marea Britanie NW10 3JE	Pantoprazole Olinka	20 mg	Comprimat gastro-rezistent	Orală
Polonia	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road Londra, Marea Britanie NW10 3JE	Pantoprazole Olinka	40 mg	Comprimat gastro-rezistent	Orală
Slovacia	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road Londra, Marea Britanie NW10 3JE	Pantoprazole Olinka 20 mg Gastrorezistentne tablety	20 mg	Comprimat gastro-rezistent	Orală
Slovacia	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road Londra, Marea Britanie NW10 3JE	Pantoprazole Olinka 40 mg Gastrorezistentne tablety	40 mg	Comprimat gastro-rezistent	Orală

<u>Stat membru UE/SEE</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Marea Britanie	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road Londra, Marea Britanie NW10 3JE	Pantoprazole 20 mg Gastro- resistant Tablets	20 mg	Comprimat gastro-rezistent	Orală
Marea Britanie	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road Londra, Marea Britanie NW10 3JE	Pantoprazole 40 mg Gastro- resistant Tablets	40 mg	Comprimat gastro-rezistent	Orală

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU PANTOPRAZOLE OLINKA ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Pantoprazolul este un inhibitor al pompei de protoni (IPP), indicat pentru tratamentul afecțiunilor gastrointestinale cu hipersecreție acidă cum ar fi ulcerul gastric și duodenal, esofagită de reflux (tratamentul și profilaxia recidivelor), tratamentul bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) non-erozive, profilaxia ulcerelor asociate medicamentelor antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), sindromului Zollinger-Ellison, eradicarea bacteriei *H. pylori*.

Statul membru de referință (SMR) pentru procedura descentralizată cu privire la cererea pentru Pantoprazole Olinka a fost Regatul Unit, iar statele membre în cauză (SMC) au fost: Republica Cehă, Germania, Polonia și Republica Slovacă. Produsul medicamentos original utilizat în studiile de bioechivalență a fost Pantecta 40 mg dezvoltat de Altana Pharma AG, Spania.

În timpul procedurii descentralizate, un SMC a ridicat obiecții majore cu privire la bioechivalență în cazul produsului original în condițiile administrării după o masă. În consecință, următorul motiv de îngrijorare legat de potențialele riscuri grave pentru sănătatea publică (PRGSP) a fost adus în atenția Comitetului pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP): studiul PAN 2006/006 (bioechivalență în cazul administrării după o masă) nu a evaluat în mod adecvat proprietățile formulei de test legate de consumul unei mese și posibilitatea unei diferențe de formulă între produsul de test și produsul de referință nu a fost deci exclusă în mod suficient. Structura acestui studiu a fost considerată inadecvată în ceea ce privește următoarele:

- timpii de recoltare a probelor (ar fi trebuit să fie de cel puțin 24 h)
- specificațiile de protocol cu privire la cazurile excepționale și excluderea ulterioară a cazurilor excepționale.

CHMP a adresat solicitantului o listă de întrebări și o listă suplimentară de probleme nerezolvate în legătură cu bioechivalența în cazul produsului original în condiții de administrare după o masă.

În lista de întrebări adoptată, CHMP a cerut solicitantului să discute structura și rezultatele studiului de bioechivalență în cazul administrării după o masă sub următoarele aspecte cheie:

- Justificarea structurii studiului, în special a schemei de recoltare a probelor de 15 h, și motivația predefinirii cazurilor excepționale pe baza absorbției întârziate bine caracterizate și anticipate a pantoprazolului administrat împreună cu alimentele la o mică proporție de subiecți – acest lucru trebuie discutat în legătură cu orientările actuale și în ceea ce privește capacitatea datelor evaluabile de a exclude o diferență între formule în condiții de administrare după o masă.
- Rezultatele analizelor datelor din studiu și motivul pentru care solicitantul consideră că acestea exclud o diferență între formule în condiții de administrare după o masă.
- Rezultatele testării suplimentare la solubilitate, concepute pentru a imita mediul gastric în condiții de administrare după o masă, și justificarea suplimentară oferită de aceste date împreună cu discutarea eventualei relevanțe clinice/aplicabilități.

Având în vedere gradul de suprapunere dintre primele două părți ale întrebării [(i) și (ii)], solicitantul a combinat răspunsul la acestea. Răspunsul la cea de-a treia parte (iii) a fost furnizat separat. În cadrul răspunsului, solicitantul a prezentat, de asemenea, rezultatele studiului de bioechivalență cu rol de confirmare (2009-2106) cu perioada de recoltare a probelor de până la 30 de ore.

Temeiul cererii pentru Pantoprazole Olinka îl reprezintă stabilirea bioechivalenței între formula generică propusă și produsul original (Pantecta 40 mg dezvoltat de Altana Pharma AG, Spania). Olinka a prezentat două studii de bioechivalență care au comparat formula propusă de 40 mg cu produsul de referință, Pantecta 40 mg comprimate gastrorezistente; un studiu a fost realizat în condiții a jeun [PAN-2006/007], iar celălalt studiu în condiții de administrare după o masă [PAN-2006/006].

Solicitantul a considerat că structura ambelor studii de bioechivalență a ținut cont de cerințele orientărilor de bioechivalență actuale (CPMP/EWP/QWP/1401/98), de caracteristicile farmacocinetice cunoscute ale pantoprazolului și de instrucțiunile de administrare indicate detaliate în RCP („a se înghiți întregi cu apă înainte de masă”). S-a considerat că rezultatele studiului de interacțiune cu alimentele, împreună cu

demonstrarea bioechivalenței în stare a jeun (modul recomandat de dozare) și cu datele extinse de solubilitate *in vitro* (concepute să imite mediul gastric după consumul de alimente), exclusiv în mod adecvat o diferență între formule în materie de integritate a stratului enteric și riscul de eliberare prematură a dozei.

Studii de bioechivalență inițiale

Solicitantul a prezentat rezultatele a două studii de bioechivalență la o doză orală unică de 40 mg la voluntari sănătoși: **PAN-2006/007** (studiu a jeun), **PAN-2006/006** (studiu de administrare după o masă). Aceste studii au fost studii de bioechivalență încrucișate, cu medicație cunoscută, cu tratament secvențial, randomizate, efectuate la voluntari sănătoși; acestea au luat în considerare orientările actuale și caracteristicile farmacologice ale pantoprazolului, timpul maxim (T-max) prelungit, variabilitatea crescută (în special, Cmax) și timpul în înjumătățire nemodificat în condiții de administrare după o masă.

În studiul privind interacțiunea cu alimentele, protocolul a stabilit criteriile pentru cazuri excepționale pe baza datelor pilot care au definit posibilele excluderi în funcție de următoarele:

- Rata cazurilor excepționale pentru formula de test nu trebuie să fie mai mare decât limita + 20% de referință (rotunjită până la cea mai apropiată valoare întreagă).
- Un caz va fi considerat excepțional dacă se aplică cel puțin una din următoarele condiții:
 - Există o lipsă completă sau aproape completă a absorbției medicamentului (ASClast reprezintă mai puțin de 10% din valorile medii ale formulei corespunzătoare)
 - Dacă T-max este >12 h

Solicitantul a arătat că „predefinierea” cazurilor excepționale este în conformitate cu orientările actuale privind investigarea bioechivalenței (CPMP/EWP/QWP/1401/98 și în EMEA/CHMP/EWP/40326/2006). S-a anticipat că se vor produce cazuri excepționale la ambele grupuri de studiu (grupul tratat cu produsul de test și grupul tratat cu produsul original) în studiul cu administrare după o masă.

CHMP a remarcat că rezultatele sunt în acord cu informațiile publicate disponibile privind interacțiunea cu alimentele a formulărilor de pantoprazol, care descriu o potențială absorbție întârziată și o creștere a variabilității.

Metode analitice și variabile farmacocinetice

Solicitantul a prezentat rapoarte analitice pentru studiile realizate. Au fost utilizate criteriile standard de bioechivalență, respectiv, intervalul de încredere (CI) 90% pentru raporturile ASC și Cmax trebuie să se încadreze în limitele acceptate de 80,00-125,00.

Solicitantul a prezentat mai multe referințe din literatura de specialitate pentru a justifica variabilitatea PK a pantoprazolului.

Potrivit *Coupe A.J. et al. (1991)*, alimentele pot întârzia golirea gastrică cu până la 10-11 ore și astfel pot influența timpul de absorbție a medicamentelor cu administrare orală. Se cunoaște, de asemenea, că pantoprazolul prezintă absorbție întârziată și variabilitate farmacocinetică sporită atunci când este administrat cu alimente la unele persoane, deși gradul de absorbție [ASC] este, în general, considerat neafectat (*Radhofer-Welte, 1999*, și *Fitton și Wiseman și 1996 Andersson*). De asemenea, o creștere a T-max de la 1-4 ore în condiții a jeun la 5 - 12 ore (atribuită absorbției întârziate împreună cu alimentele) a fost publicată de FDA în Rezumatul aprobării produsului original, Protonix 20 mg și Protonix 40 mg. [*Rezumatul aprobării FDA SUA pentru Protonix 20 mg și Protonix 40 mg*].

S-a demonstrat că efectul acestor întârzieri asupra absorbției pantoprazolului în ceea ce privește eficacitatea medicamentului la pacienți individuali este relevant pentru ASC, dar nu și pentru Cmax, deoarece ASC este corelată cu gradul de supresie a acidului [*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*].

Această modificare cinetică apare frecvent în cazul pantoprazolului și reprezintă fundamentul pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului pentru produsele pe bază de pantoprazol din UE prevede: „*A se înghiți întregi cu apă înainte de masă*”.

Schema de recoltare a probelor

Orientările europene stabilesc criteriile privind structura studiilor de biodisponibilitate și bioechivalență (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Ca atare, schema planificată de recoltare a probelor ar trebui să asigure o

estimare adecvată a C_{max} și să acopere în mod suficient curba timp-concentrație plasmatică pentru a oferi o estimare sigură a gradului de absorbție.

Acest lucru se obține, în general, dacă valoarea ASC derivată din măsurători este de cel puțin 80% din ASC extrapolată la infinit. Dacă este necesară o estimare sigură a timpului de înjumătățire terminal, aceasta trebuie obținută prin colectarea a cel puțin trei-patru probe în timpul fazei terminale log-liniare.

Pe baza unui timp de înjumătățire terminal prin eliminare de aproximativ 1 oră, s-a considerat că de trei ori timpul de înjumătățire este suficient pentru a acoperi eliminarea a 83% din medicament și s-a considerat că de cinci ori timpul de înjumătățire permite o eliminare aproape completă. Prin urmare, o perioadă de 15 ore a fost considerată adecvată pentru cuantificarea a cel puțin 80% din ASC totală, conform recomandărilor din orientări.

Solicitantul a stabilit schema de recoltare a probelor în studiul realizat ținând cont de informațiile generale din referințele publicate disponibile care au confirmat, în general, un interval de timp de golire gastrică cuprins între mai puțin de 1 oră și aproximativ 5 ore în cazul în care au fost implicate diferite consumuri de alimente.

Având în vedere principalele rezultate ale analizelor, probabilitatea bioechivalenței a fost evaluată de solicitant și a rezultat a fi mai mică de 1% pentru C_{max} și 0,02% pentru ASC_{last} .

CHMP a concluzionat, pe baza rezultatelor studiului, că o diferență de mecanism PK pentru produsul de test și produsul original este extrem de puțin probabilă având în vedere demonstrarea clară a bioechivalenței în analiza principală și în cea secundară (analiză completă cu valori măsurabile).

Studii farmacocinetice de confirmare (cod de studiu: 2009-2106)

Solicitantul a prezentat rezultatele unui alt studiu de confirmare cu administrare după o masă, cu un punct final de recoltare a probelor de 30 de ore. Scopul acestui studiu a fost de a testa efectul alimentelor asupra cineticii celor două formule de pantoprazol și a stabilității/degradării acestora, absența eliberării premature a dozei și de a exclude diferențele între formule.

Studiul a fost realizat în condiții de administrare după o masă, un mic-dejun bogat în calorii și cu conținut ridicat de grăsimi fiind servit cu 30 de minute înainte de administrarea dozei. Probele au fost depozitate imediat la -25°C și transferate la unitatea de analiză. Faza de eliminare a fost de 7 zile.

CHMP a considerat că administrarea medicamentului după micul dejun (30 de minute) a avut loc la un timp suficient de scurt. Timpii de recoltare a probelor au fost prelungiți la sfârșitul perioadei de observație, ceea ce a părut să țină seama de punctele slabe ale studiului anterior. Perioada de observație de 30 de ore a depășit cerința minimă privind studiile cu pantoprazol, considerată a fi de 24 de ore. Faza de eliminare a fost suficient de lungă ținând seama de timpul scurt de înjumătățire al compusului.

CHMP a concluzionat că structura generală a studiului este acceptabilă.

Deoarece s-au utilizat loturi diferite în studiile de bioechivalență anterioare și în studiul de confirmare, solicitantul a prezentat studii de solubilitate comparative la un pH de 6 și 6,8 pentru aceste loturi diferite. Pentru aceste două valori ale pH-ului au fost demonstrate solubilități similare.

Populația studiată

Solicitantul a prezentat populația recrutată pentru studiul de confirmare. Au fost aplicate criteriile obișnuite de includere și excludere la voluntari sănătoși pentru a exclude subiecții cu afecțiuni relevante.

CHMP a recunoscut că sunt considerate acceptabile criteriile de includere și de excludere, precum și subiecții incluși, numărul și tipul de abateri de la protocol.

Metode analitice – studii a jeun și cu administrare după o masă

Documentația metodelor analitice a inclus un raport analitic și un raport de revalidare.

CHMP a considerat că documentația analitică generală este satisfăcătoare, totuși, a reținut problema stabilității pe termen lung drept obiecție majoră și a cerut solicitantului să prezinte date de stabilitate pe termen lung în răspunsul la lista de probleme nerezolvate adoptată.

Variabile farmacocinetice

Analiza primară a fost realizată asupra ASClast și Cmax, prin utilizarea raporturilor transformate logaritmice și a intervalelor de încredere (CI) de 90%. Au fost utilizate criteriile standard de bioechivalență, respectiv, intervalul de încredere (CI) 90% pentru raporturile ASC și Cmax trebuie să se încadreze în limitele acceptate de 0,80-1,25.

Raportul mediu „produs de test/produs de referință” a fost calculat la 85,6 cu intervale de încredere de 90% în limitele 77,6-95,6 %. Solicitantul a subliniat că în situații bine definite, ca în cazul pantoprazolului, intervalul mai larg (75-133%) pentru Cmax poate fi acceptabil „dacă se justifică, ținând cont, în special, de orice motive de îngrijorare legate de siguranță sau eficacitate pentru pacienții care au trecut de la o formulă la alta”. Intervalul de acceptare mai larg (75-133%) pentru bioechivalență este considerat justificat, întrucât s-a constatat că pantoprazolul este extrem de variabil în condiții de administrare după o masă.

Solicitantul a justificat **farmacocinetica extrem de variabilă** a pantoprazolului, în urma administrării alimentelor, referindu-se la sistemul de clasificare biofarmaceutică (SCB). Potrivit acestuia, pantoprazolul este clasificat ca medicament de clasă III SCB provizoriu, respectiv, medicament cu solubilitate ridicată - permeabilitate scăzută. *Fleisher et al, 1996 și de Campos et al. 2007* au descris că medicamentele de clasă III SCB prezintă o dispoziție farmaceutică extrem de variabilă când sunt utilizate împreună cu o masă datorită unei reduceri a absorbției prin bariere fizice simple. La pacienți individuali s-a demonstrat că valoarea ASC, dar nu și Cmax, este corelată cu gradul de supresie a acidului, cunoscut a fi asociat cu vindecarea afecțiunilor cauzate de acid, și că nu există o asociere temporală între concentrația plasmatică maximă și supresia maximă a acidului cauzată de inhibitorii pompei de protoni [*Hatlebakk, 1996*].

CHMP a remarcat că extinderea intervalului de încredere indicat pentru Cmax nu a fost definită prospectiv în protocolul de studiu. Parametrii determinați, metodele utilizate pentru analiză și criteriile de succes par să fie standard și sunt considerate acceptabile; totuși, CHMP a cerut solicitantului să clarifice demonstrarea eșuată a bioechivalenței în legătură cu parametrul Cmax în raportul de studiu.

Solicitantul a răspuns că s-ar putea aplica o cerință mai puțin strictă pentru pantoprazol și a prezentat un raport privind relevanța clinică prevăzută a absorbției întârziate a pantoprazolului observate în studiul 2009-2106. În prima parte, raportul de expertiză afișează datele principale privind farmacocinetica și farmacodinamica pantoprazolului: proprietățile cunoscute anterior ale pantoprazolului privind o biodisponibilitate de 77%, o întârziere neînsemnată a absorbției, o variabilitate crescută, dar o rată și un grad de absorbție nemodificate la administrarea cu alimente. Apoi expertul a menționat două studii mai noi (De Campos DR et al: Drug Res 2007; Filipe A et al. Drug Res 2008; și Mendes Drug Res 2008) care au arătat că administrarea pantoprazolului împreună cu alimente poate provoca scăderi ale Cmax și ASC și poate întârzia în mod considerabil absorbția.

Expertul s-a referit la rezultatele studiului 2009-2106 și a concluzionat că nu există un efect de eliberare prematură a dozei, că s-a observat un debut întârziat al efectului antisecretor corespunzător primei doze și că dozele următoare au avut un efect minor asupra supresiei acidului.

CHMP a remarcat că diferența de Cmax dintre produsul de test și produsul original nu are semnificație clinică. CHMP a concluzionat că ambele formule sunt echivalente și terapeutic echivalente și că nu există niciun risc pentru managementul clinic al pacienților.

Rezultate de siguranță

Pe durata desfășurării studiului, au fost raportate 80 de evenimente adverse. Toate acestea au prezentat o intensitate scăzută, iar unele reacții adverse au fost în cele din urmă asociate medicației de studiu. Au existat anomalii ale analizelor de laborator la evaluările de laborator post-studiu pentru 11 subiecți în total. Toate, cu excepția uneia, fie fuseseră clasificate drept clinic nesemnificative, fie dispăruseră după urmărirea realizată de solicitant. Nu s-au înregistrat decese și nici reacții adverse grave sau semnificative de altă natură pe durata studiului.

CHMP a concluzionat că nu pot fi derivate motive de îngrijorare legate de siguranță din datele prezentate.

Absența unei diferențe între formule

Prezentarea studiului - PAN-2006-006, interacțiune cu alimentele

Solicitantul a prezentat principala analiză a probelor plasmatică excluzând cazurile excepționale din studiul PAN-2006/006 și, de asemenea, analiza probei integrale incluzând toate cazurile. De asemenea, gastrorezistența *in vitro* și datele de solubilitate *in vitro* prezentate și discutate în acest răspuns confirmă concluzia referitoare la bioechivalență.

Analiza principală

Analiza statistică efectuată în funcție de criteriile predefinite stabilite în protocol a fost prezentată ca analiză principală. Pentru a efectua analiza principală, datele acelor voluntari care au fost identificați drept cazuri excepționale au fost excluse din setul de date incluse în analiză. Nu s-a utilizat nicio extrapolare sau imputare în analiza statistică.

Analiza secundară

Analiza statistică efectuată cu toate datele evaluabile pentru toți voluntarii a fost prezentată ca analiză secundară. Toate datele disponibile au fost incluse fără imputare sau extrapolare.

CHMP a luat la cunoștință analiza probei integrale incluzând toate cazurile și a concluzionat că ambele formule studiate pot fi considerate bioechivalente.

Studiul de interacțiune cu alimentele cu scop de confirmare -2009-2106

În acest studiu, ASC s-a încadrat în intervalul de acceptare necesar pentru bioechivalență (80-125). Pentru C_{max}, intervalul de încredere este de 77,6-95,6%, respectiv, puțin sub intervalul de acceptare (80-125), dar variabilitatea intraindividuală (structură de studiu cu 2 perioade și 2 secvențe) este mai mare de 30% (36%), similar datelor raportate în literatura de specialitate pentru pantoprazol.

Având în vedere datele raportate, CHMP a concluzionat că nu există nicio diferență cu semnificație clinică între formule.

CHMP a adoptat, de asemenea, lista de probleme nerezolvate cerând solicitantului să clarifice problemele rămase fără răspuns.

Motiv de îngrijorare major – lista de probleme nerezolvate – întrebarea 1: Solicitantului i s-a cerut să prezinte documentația privind stabilitatea pe termen lung a plasmei congelate pentru a documenta pe deplin exactitatea evaluărilor de laborator.

Solicitantul a prezentat un studiu de validare suplimentar. Acesta a inclus datele solicitate despre stabilitatea pe termen lung a probelor de plasmă umană împreună cu date de stabilitate pe termen lung ale soluțiilor stoc (749 zile la -25°C) și stabilitatea aplicatorului automat de probe (122,5 ore la 5°C).

Toate analizele au obținut rezultate satisfăcătoare cu mici abateri. Pentru stabilitatea pe termen lung, a fost observată o reducere a conținutului de pantoprazol de 6-8% din conținutul nominal, care a fost considerată acceptabilă.

Au fost furnizate rezultatele detaliate ale datelor de stabilitate pe termen lung referitoare la probele umane.

CHMP a considerat că solicitantul a respectat răspunsul cerut și a prezentat datele, împreună cu date suplimentare privind stabilitatea pantoprazolului în diferite condiții. Toate analizele au demonstrat rezultate acceptabile. CHMP a considerat rezolvată această problemă.

Alte motive de îngrijorare din lista de probleme nerezolvate – întrebarea 1: Solicitantului i s-a cerut să clarifice originea și denumirea produsului de referință utilizat în noul studiu de bioechivalență.

Solicitantul a declarat că produsul de referință din toate studiile de bioechivalență realizate a fost Pantecta, comercializat în Spania. Producătorul a fost Altana pentru studiile Pan 2006/006 și Pan 2006/007 și Nycomed pentru studiul 2009-2106. Modificarea denumirii s-a datorat achiziției companiei. A fost, de asemenea, prezentat prospectul produsului de referință cu informații pentru pacienți.

CHMP a considerat acceptabil răspunsul solicitantului. Informațiile privind produsul original au fost clarificate într-o măsură satisfăcătoare.

Lista de probleme nerezolvate – întrebarea 2: Solicitantului i s-a cerut să declare mărimea lotului pentru lotul utilizat în noul studiu de bioechivalență privind produsul de test.

Solicitantul a adus asigurări în răspunsul său cu privire la cele de mai sus. De asemenea, a fost prezentat un certificat complet de analiză (al produsului de test și produsului de referință), toate rezultatele fiind conforme cu specificațiile.

CHMP a considerat rezolvată această problemă.

Lista de probleme nerezolvate – întrebarea 3: Solicitantului i s-a cerut să prezinte evaluări PK suplimentare pentru produsul de test și produsul de referință pentru noul studiu de bioechivalență cum ar fi timpii de întârziere și procentul din valoarea ASC extrapolată.

Solicitantul a prezentat evaluarea timpilor de întârziere și procentul din valoarea ASC extrapolată. În plus, au fost prezentate date privind parametrii PK din studiul 2009-2106. Solicitantul a arătat că numărul de pacienți cu un procent crescut din valoarea ASC extrapolată a fost foarte scăzut și că variabilitatea ambelor parametri de interes a fost foarte ridicată.

CHMP a concluzionat că evaluarea procentului din valoarea ASC extrapolată a arătat o perioadă de recoltare a probelor/timpuri de recoltare a probelor complet adecvate. Evaluarea timpului de întârziere a arătat diferențe clinic neglijabile privind întârzierea absorbției pantoprazolului între cele două preparate.

În concluzie, ambele rezultate au fost considerate pe deplin acceptabile.

MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL

Întrucât,

CHMP a identificat justificări satisfăcătoare privind structura studiului în legătură cu:

- schema de recoltare a probelor,
- predefinirea cazurilor excepționale,
- rezultatele studiului de confirmare, testarea la solubilitate și rezultatul stabilității pe termen lung a plasmei congelate.

CHMP consideră că bioechivalența dintre produsul de test și produsul original a fost, de asemenea, demonstrată în condiții de administrare după o masă;

CHMP a recomandat acordarea autorizațiilor de introducere pe piață în conformitate cu condițiile stabilite în Anexa IV. Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul în vigoare reprezintă versiunile finale realizate în cadrul procedurii grupului de coordonare, menționate în Anexa III pentru Pantoprazole Olinka și denumirile asociate (a se vedea Anexa I).

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul valabile sunt versiunile finale obținute în cursul procedurii grupului de coordonare.

ANEXA IV

CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CONDIȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

Solicitantul s-a angajat să actualizeze Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospectul în funcție de rezultatul procedurii de armonizare a RCP-urilor în curs în baza articolului 30 din Directiva 2001/83/CE în cazul produsului de referință Protium și denumirile asociate.