

## **I. MELLÉKLET**

**MEGNEVEZÉSEK, GYÓGYSZERFORMÁK, HATÁSERŐSSÉGEK, ALKALMAZÁSI MÓDOK,  
KÉRELMEZŐK, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAINAK LISTÁJA A  
TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u> <u>EU/EGT</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Törzskönyvezett) név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Németország	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road London, Egyesült Királyság NW10 3JE	Pantoprazole 20 mg Volkspharma Magensaftresistente Tablette	20 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Németország	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road London, Egyesült Királyság NW10 3JE	Pantoprazole 40 mg Volkspharma Magensaftresistente Tablette	40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Lengyelország	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road London, Egyesült Királyság NW10 3JE	Pantoprazole Phargem	20 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Lengyelország	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road London, Egyesült Királyság NW10 3JE	Pantoprazole Phargem	40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Egyesült Királyság	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road London, Egyesült Királyság NW10 3JE	Pantoprazole 20 mg Gastro- resistant Tablets	20 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás
Egyesült Királyság	Olinka (UK) Limited 38/40 Chamberlayne Road London, Egyesült Királyság NW10 3JE	Pantoprazole 40 mg Gastro- resistant Tablets	40 mg	Gyomornedv-ellenálló tabletta	Oralis alkalmazás

## **II. MELLÉKLET**

### **TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK, VALAMINT A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA**

## TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

### A PANTOPRAZOLE OLINKA ÉS KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A pantoprazol egy protonpumpagátló, amely a savtúltermeléssel járó gyomor-bélrendszeri betegségek, úgymint gyomor- és nyombélfekély kezelésére, a refluxoesophagitis kezelésére és kiújulásának megelőzésére, nem erózív gastroesophagealis reflux betegség kezelésére, nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek által okozott fekélyek megelőzésére, Zollinger-Ellison-szindróma kezelésére, valamint a *H. pylori* eradikációjára javallt.

A Pantoprazole Olinka-ra vonatkozó kérelemmel kapcsolatos decentralizált eljárásban a referencia tagállam az Egyesült Királyság volt, míg az érintett tagállamok a: Cseh Köztársaság, Németország, Lengyelország és a Szlovák Köztársaság voltak. A biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos vizsgálatokban használt originális gyógyszer a spanyolországi Altana Pharma AG által kifejlesztett Pantecta 40 mg készítmény volt.

A decentralizált eljárás során az egyik érintett tagállam komoly kifogásokat emelt az originális készítménnyel étkezés után fennálló biológiai egyenértékűséggel kapcsolatban. Ezért az alábbi, potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázattal kapcsolatos aggályt terjesztették a CHMP elé: a PAN 2006/006 (étkezés utáni alkalmazásra vonatkozó biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos) vizsgálat nem értékelte kielégítően a vizsgálati készítmény tulajdonságait táplálék elfogyasztásával összefüggésben, ezért a vizsgálati és referenciakészítmény közötti különbség lehetőségét nem zárták ki kielégítően. Úgy találták, hogy a vizsgálat elrendezése az alábbiak tekintetében nem megfelelő:

- mintavételi időpontok (legalább 24 órának kellett volna lennie)
- a kiugró értékeket mutató vizsgálati alanyokra, és ezek későbbi kizárására vonatkozó előírások a vizsgálati tervben.

A CHMP egy kérdéslistát és a megoldatlan kérdések egy további listáját juttatta el a kérelmezőnek az originális készítménnyel étkezés után fennálló biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos kérdésekről.

Az elfogadott kérdéslistában a CHMP felkérte a kérelmezőt, hogy az alábbi fő szempontokra tekintettel vitassa meg az étkezés után fennálló biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos vizsgálat elrendezését és eredményeit:

- A vizsgálat elrendezésének indoklása, különös tekintettel a 15 órás mintavételi ütemezésre, és annak elméleti háttérére, hogy a betegek kis hányadánál az étellel bevett pantoprazol jól ismert és várt késleltetett felszívódása alapján előre meghatározták a kiugró értékeket mutató betegeket – ez utóbbit az aktuális iránymutatásokra hivatkozva kell tárgyalni, továbbá olyan szempontból is, hogy az értékelhető adatok alkalmasak-e arra, hogy az étkezés utáni alkalmazás esetében kizárják a készítménybeli különbséget.
- A vizsgálatból származó adatok elemzésének eredményei, valamint az, hogy a kérelmező szerint ezek az étkezés utáni alkalmazás esetében miért zárják ki a készítménybeli különbséget.
- A gyomorban étkezés után kialakuló környezetet utánzó további oldódási vizsgálat eredményei, és ezen adatok, valamint a lehetséges klinikai jelentőség/alkalmazhatóság megvitatásával együtt kapott további bizonyítékok.

Mivel bizonyos fokú átfedés volt a kérdés első két része [(i) és (ii)] között, a kérelmező ezekre összevont választ adott. A harmadik részre (iii) adott választ külön nyújtották be. A kérelmező a válasz részeként benyújtotta a megerősítő biológiai egyenértékűségi vizsgálat (2009-2106) eredményeit is, amelyben a mintavételi idő felső határa 30 óra volt.

A Pantoprazole Olinka-val kapcsolatos kérelem alapja a javasolt generikus készítmény és az originális készítmény (Pantecta 40 mg, gyártó: Altana Pharma AG, Spanyolország) biológiai egyenértékűségének megállapítása. Az Olinka két biológiai egyenértékűségi vizsgálatot nyújtott be, amelyekben a javasolt 40 mg-os hatáserősségű készítményt hasonlították össze a Pantecta 40 mg-os, gyomorsavval szemben ellenálló tablettá referenciakészítménnyel; az egyik vizsgálatot éhgyomri állapotban [PAN-2006/007], míg a másikat étkezés után [PAN-2006/006] végezték.

A kérelmező úgy vélte, hogy mindkét biológiai egyenértékűségi vizsgálat megtervezésekor figyelembe vették a jelenleg is érvényes biológiai egyenértékűségi vizsgálatokra vonatkozó iránymutatásokat (CPMP/EWP/QWP/1401/98), a pantoprazol ismert farmakokinetikai jellemzőit, valamint az alkalmazással kapcsolatban az alkalmazási előírásban részletezett utasításokat („étkezés előtt, vízzel, egészben kell lenyelni”). Az ételmiszer-kölcsönhatásokkal kapcsolatos vizsgálatok eredményei, valamint az éhgyomri állapotban (azaz a javasolt adagolási módszer szerinti) bizonyított biológiai egyenértékűség, továbbá a kiterjedt *in vitro* oldódási adatok (amelyek esetében a gyomorban étkezést követően kialakuló környezetet utánozták) alapján úgy ítélték meg, hogy a bélben oldódó bevonat épsége tekintetében a készítménybeli különbséget, illetve a nagy mennyiségű hatóanyag hirtelen, nem tervezett felszabadulásának (dózisdömping) kockázatát megfelelően ki lehet zárni.

### Az első biológiai egyenértékűségi vizsgálatok

A kérelmező két biológiai egyenértékűségi vizsgálat eredményeit mutatta be, amelyeket egészséges önkéntesek bevonásával, egyszeri, 40 mg-os adag szájon át történő beadásával végeztek: **PAN-2006/007** (éhgyomri vizsgálat), **PAN-2006/006** (étkezés utáni vizsgálat). Ezek a vizsgálatok az alábbi jellemzőkkel bírtak: keresztezett, nyílt, randomizált kezelési sorrendű biológiai egyenértékűségi vizsgálatok, amelyeket egészséges önkénteseknél végeztek; figyelembe véve a jelenlegi iránymutatásokat és a pantoprazol farmakológiai jellemzőit, azaz az elnyújtott  $T_{max}$ -ot, a megnövekedett változékonyságot (különösen a  $C_{max}$  tekintetében) és a változatlan felezési időt étkezés utáni alkalmazásban.

Az ételmiszer-kölcsönhatással kapcsolatos vizsgálatban a vizsgálati terv olyan kritériumokat határoz meg a kiugró értékekre a kísérleti adatok alapján, amelyek a következők szerint határozták meg a lehetséges kizárást:

- A kiugró értékeket mutató esetek aránya a vizsgálati készítmény esetében nem lehet magasabb, mint a referenciakészítménnyel kapott értékek +20% (a legközelebbi egész számra kerekítve).
- Az eset kiugrónak minősül, ha az alábbiak közül legalább az egyik feltétel teljesül:
  - A gyógyszer felszívódása teljes vagy közel teljes mértékben elmarad (az  $AUC_{last}$  értéke kevesebb, mint a megfelelő készítményre vonatkozó középértékek 10%-a)
  - Ha a  $T_{max} > 12$  óra

A kérelmező rámutatott, hogy a kiugró értékek előzetes meghatározása összhangban áll a biológiai egyenértékűség vizsgálatára vonatkozó jelenlegi iránymutatással (CPMP/EWP/QWP/1401/98 és EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

A várakozások szerint az étkezés utáni vizsgálat során mindkét vizsgálati csoportban (a vizsgálati és az originális készítménnyel kezelt csoportban) előfordulnak majd kiugró értékek.

A CHMP megállapította, hogy az eredmények egybevágtak a pantoprazol-készítmények ételmiszer-kölcsönhatására vonatkozóan közölt elérhető információval, amely leírja a potenciálisan elhúzó felszívódást és a megnövekedett változékonyságot.

### Analitikai módszerek és farmakokinetikai változók

A kérelmező analitikai jelentéseket nyújtott be a vizsgálatokkal kapcsolatban. A biológiai egyenértékűségre vonatkozó szabványos kritériumokat alkalmazták, azaz a  $C_{max}/AUC$  hányadosok 90%-os konfidencia-intervallumának (KI) a 80,00-125,00 közötti elfogadott tartományban kell lennie.

A kérelmező számos irodalmi hivatkozást ismertetett a pantoprazol farmakokinetikai változékonyságának igazolására.

*Coupe A.J. és mtsai (1991)* szerint a táplálék akár 10–11 órával is késleltetheti a gyomorürülést, és így befolyásolhatja a szájon át alkalmazott gyógyszerek felszívódási idejét. A pantoprazolról szintén ismert, hogy bizonyos egyéneknél étellel együtt bevéve a felszívódása elhúzódnak, és növekedhet a farmakokinetikai változékonysága is, bár általában úgy tartják, hogy a felszívódás mértékét [AUC] ez nem befolyásolja (*Radhofer-Welte, 1999, illetve Fitton és Wiseman, valamint Andersson, 1996*). Ezenfelül a Protonix 20 és 40 mg-os originális készítményekre vonatkozóan az FDA által közzétett engedélyezési összefoglaló megnövekedett  $T_{max}$ -értékekről számol be, amelyek az éhgyomri 1–4 órától (a táplálékkal történő elhúzódnak

felszívódás következtében) 5–12 órára növekedtek [Amerikai Egyesült Államok FDA, a Protonix 20 mg és Protonix 40 mg engedélyezési összefoglalója].

Igazolást nyert, hogy az említett késleltetésnek a pantoprazol felszívódására gyakorolt hatása a szer hatásossága szempontjából csak az AUC tekintetében jelentős, de a  $C_{max}$ -értékekkel kapcsolatban nem, mivel a savtermelés csökkenésének mértékével az AUC korrelál (Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997).

A kinetika ilyen megváltozása gyakori a pantoprazol esetében, és ez képezi az alapját annak, hogy az EU-ban a pantoprazolkészítmények alkalmazási előírása a következő szöveget tartalmazza: „Étkezés előtt, vízzel, egészben kell lenyelni.”

### **A mintavétel ütemezése**

Az európai iránymutatások megállapítják a biológia hasznosulással és biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos vizsgálatok elrendezésének kritériumait (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Ennek megfelelően a mintavétel tervezett ütemezésének lehetővé kell tennie a  $C_{max}$  megfelelő becslését, továbbá a felszívódás mértékének megbízható becsléséhez a mintavételeknek kielégítően le kell fedniük a plazmakoncentráció időgörbét.

Ezt általánosságban véve úgy lehet elérni, ha a mérésekből származtatott AUC a végtelenre extrapolált AUC legalább 80%-a. Amennyiben a terminális felezési idő megbízható becslése szükséges, akkor ezt úgy kell elvégezni, hogy legalább 3–4 mintát vesznek a terminális loglineáris szakasz során.

Körülbelül 1 órás terminális eliminációs felezési időt alapul véve a felezési idő háromszorosát tartották elégségesnek a szer 83%-os eliminációjához, míg a felezési idő ötszörösét tekintették szükségesnek a szer közel teljes eliminációjához. Következésképpen 15 órás periódust tartottak alkalmasnak a teljes AUC legalább 80%-ának meghatározásához, az iránymutatásokban ajánlottaknak megfelelően.

A kérelmező az elvégzett vizsgálatban a mintavétel ütemezését az elérhető közzétett irodalomban szereplő általános információ figyelembevételével határozta meg, amely általánosságban, különböző mennyiségű táplálék fogyasztása esetén a gyomor ürülési idejeként egy kevesebb mint 1 órától körülbelül 5 óráig terjedő időintervallumot támasztott alá.

A fő elemzés eredményeinek birtokában a kérelmező értékelte a biológiai egyenértékűség hiányának valószínűségét, és ez az eredmények szerint a  $C_{max}$  esetében kevesebb mint 1%, míg az  $AUC_{last}$  esetében 0,02%.

A vizsgálati eredmények alapján a CHMP arra a megállapításra jutott, hogy rendkívül valószínűtlen, hogy a vizsgálati és az originális készítmény farmakokinetikai mechanizmusában különbség áll fenn, mivel a biológiai egyenértékűség egyértelműen igazolást nyert a fő és a másodlagos elemzésben (mérhető értékekkel végzett teljes elemzésben) is.

### **Megerősítő farmakokinetikai vizsgálat (vizsgálat kódja: 2009-2106)**

A kérelmező ismertette egy további, étkezés után végzett megerősítő vizsgálat eredményeit, amelynél az utolsó mintavételi időpont a 30. óránál volt. E vizsgálat célja az volt, hogy tanulmányozza az étel által a két pantoprazolkészítmény kinetikájára, azok stabilitására/lebomlására gyakorolt hatást, a dózisdömping elmaradását, illetve kizárja a formulálási különbségeket.

A vizsgálat étkezés utáni alkalmazásban történt: a szer beadása előtt 30 perccel magas zsír- és kalóriatartalmú reggeli elfogyasztására került sor. A mintákat azonnal -25 °C-on tárolták és az elemzést végző létesítménybe szállították. A kimosódási időszak 7 nap volt.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy a szer bevétele a reggeli után megfelelően rövid idő elteltével (30 perc) történt. A mintavételi időpontokat a megfigyelési időszak végén kiterjesztették, ami a jelek szerint figyelembe vette az előző vizsgálat gyenge pontjait. A 30 órás megfigyelési időszak meghaladta a pantoprazollal kapcsolatos vizsgálatok minimális követelményeként megállapított 24 órát. A kimosódási időszak a vegyület rövid felezési idejét figyelembe véve elegendően hosszú volt.

A CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a vizsgálat elrendezése összességében elfogadható.

Mivel a korábbi biológiai egyenértékűségi vizsgálatok és a megerősítő vizsgálat során különböző gyártási tételeket alkalmaztak, a kérelmező ismertette az említett különböző gyártási tételekre vonatkozóan 6-os, illetve 6,8-es pH-értéken végzett összehasonlító oldódási vizsgálatok eredményeit. E két pH-érték mellett hasonló oldódást igazoltak.

### **Vizsgált populáció**

A kérelmező ismertette a megerősítő vizsgálatba bevont populációt. Az egészséges önkéntesek részvételével végzett vizsgálatokra vonatkozó szokásos beválasztási és kizárási kritériumokat alkalmazták a lényeges betegségben szenvedők kizárása érdekében.

A CHMP megállapította, hogy a beválasztási és kizárási kritériumokat, valamint a beválasztott résztvevőket, a protokolltól való eltérések számát és típusát elfogadhatónak ítélték.

### **Analitikai módszerek – éhgyomri és étkezés utáni vizsgálatok**

Az analitikai módszerek dokumentációja egy analitikai jelentésből és egy újrahitelítési jelentésből állt.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy az analitikai dokumentáció összességében kielégítő, a hosszú távú stabilitás kérdését azonban komoly kifogásként értékelte, és felkérte a kérelmezőt, hogy a megoldatlan kérdések elfogadott listájára adott válaszában nyújtson be adatokat a hosszú távú stabilitásról.

### **Farmakokinetikai változók**

Az elsődleges elemzést az  $AUC_{last}$ - és  $C_{max}$ -értékeken végezték, a logaritmikusan transzformált hányadosok és 90%-os konfidencia-intervallumok (KI) alkalmazásával. A biológiai egyenértékűségekre vonatkozó szabványos kritériumokat alkalmazták, azaz a  $C_{max}/AUC$  hányadosok 90%-os konfidencia-intervallumának (KI) a 0,80-1,25 közötti elfogadott tartományban kell lennie.

A hányados középértéke – a vizsgált a referenciához képest – a számítások szerint 85,6, a 90%-os konfidencia-intervallum 77,6–95,6%. A kérelmező rámutatott arra, hogy meghatározott helyzetekben, mint például a pantoprazol esetében is, a  $C_{max}$ -ra szélesebb intervallum (75–133%) lenne elfogadható „*indokolt esetben, különösen a valamely készítményről egy másikra átállított betegekkel kapcsolatos esetleges biztonsági vagy hatásossági aggályokat mérlegelve*”. A biológiai egyenértékűségekre vonatkozó szélesebb elfogadási intervallumot (75–133%) indokoltnak tekintik meg, mivel a pantoprazolt étkezés után nagymértékben változóknak találták.

A kérelmező a biológiai gyógyszerészeti osztályozási rendszerre (BCS) hivatkozva igazolta a pantoprazol étel fogyasztása után tapasztalható, **nagymértékben változó farmakokinetikai tulajdonságait**. Ennek megfelelően a pantoprazol ideiglenesen III-as BCS osztályú besorolást kapott, azaz nagy oldhatóságú, kis permeabilitású szer. *Fleisher és mtsai. 1996-ban, valamint Campos és mtsai. 2007-ben* leírták, hogy a III-as BCS osztályú szerek nagymértékben változó farmakokinetikai természetűek, amennyiben étellel együtt veszik be azokat, mivel a felszívódást egyszerű fizikai akadályok csökkentik. Egyes betegek esetében kimutatták, hogy bár a  $C_{max}$  nem, de az AUC korrelál a savtermelés csökkentésének mértékével, amely ismert összefügg a savval kapcsolatos betegségek gyógyulásával, továbbá azt, hogy nincs időbeli kapcsolat a plazmakoncentrációk csúcserőke és a savtermelés protonpumpagátlók által előidézett maximális csökkenése között [*Hatlebakk, 1996*].

A CHMP megjegyezte, hogy a  $C_{max}$ -ra vonatkozóan közölt konfidencia-intervallum kiterjesztését nem határozták meg prospektív módon a vizsgálati tervben. A meghatározott paraméterek, az elemzéshez használt módszerek és az eredményességi kritériumok szabványosnak tűntek, és azokat elfogadhatónak tartják; a CHMP azonban felkérte a kérelmezőt annak tisztázására, hogy a vizsgálati jelentésben a  $C_{max}$  paraméter tekintetében miért nem tudták igazolni a biológiai egyenértékűséget.

A kérelmező azt a választ adta, hogy kevésbé szigorú követelményt lehetne alkalmazni a pantoprazolra, és benyújtott egy jelentést a pantoprazol 2009-2106 jelű vizsgálatban megfigyelt késleltetett felszívódásának várt klinikai jelentőségével kapcsolatban. A szakértői jelentés első része a pantoprazol farmakokinetikájával és farmakodinámiájával kapcsolatos alapvető tényeket ismerteti: a pantoprazol korábban már ismert

tulajdonságait, azaz 77%-os biológiai hasznosulását, csak enyhén késleltetett felszívódását, fokozott változékonyságát, ugyanakkor felszívódásának változatlan sebességét és mértékét étellel együtt történő elfogyasztása esetén. A szakértő ezután két újabb vizsgálatra (De Campos DR és mtsai.: Drug Res 2007; Filipe A és mtsai. Drug Res 2008; és Mendes Drug Res 2008) hivatkozott, amelyek feltárták, hogy a pantoprazol étellel együtt történő adása a  $C_{max}$ - és AUC-értékek csökkenését válthatja ki, és kifejezetten késleltetheti a felszívódást.

A szakértő a 2009-2106 számú vizsgálat eredményeire hivatkozott és arra a következtetésre jutott, hogy dózisdömping hatás nem alakult ki, továbbá az első adagnak megfelelő elválasztást gátló hatás késleltetve jelentkezett, és a további adagok kisebb hatást fejtettek ki a savtermelés csökkentésére.

*A CHMP megállapította, hogy a vizsgálati és az originális készítmény  $C_{max}$ -értékeiben észlelhető különbségnek nincs klinikai jelentősége. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a két készítmény egyenértékű és terápiás egyenértékűséget mutat, és a betegek klinikai kezelésére nézve nem áll fenn kockázat.*

### ***Biztonságossággal kapcsolatos eredmények***

A vizsgálat során 80 nemkívánatos eseményről számoltak be. Ezek mindegyike enyhe volt, végül néhány eseményt hoztak összefüggésbe a vizsgálati szerrel. Összesen 11 vizsgálati alany esetében észleltek laboratóriumi eltérést a vizsgálat utáni laboratóriumi értékelések során. Egy kivétellel ezeket vagy klinikailag jelentéktelennek minősítették, vagy tisztázásra kerültek a kérelmező által végzett utókövetés során. A vizsgálat során nem történt haláleset, és súlyos vagy más jelentős nemkívánatos esemény sem jelentkezett.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a benyújtott adatok alapján a biztonságossággal kapcsolatban nem állapíthatók meg aggályok.

### **A formulálási különbség hiánya**

*Bevezetés a PAN-2006-006 jelű, élelmiszer-kölcsönhatást elemző vizsgálatba*

A kérelmező ismertette a PAN-2006/006 számú vizsgálatban a plazmaminták kiugró értékek kizárásával végzett fő elemzésének eredményét, valamint az összes esetet magában foglaló teljes mintakészletet elemzését is. Ezenfelül a gyomorsavval szembeni ellenállóságra és oldódásra vonatkozó, ebben a válaszban ismertetett és tárgyalt *in vitro* adatok alátámasztják a biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos következtetést.

#### *Fő elemzés*

Fő elemzésként a vizsgálati tervben megállapított, előre meghatározott kritériumok szerint végzett statisztikai elemzést mutatták be. A fő elemzés elvégzéséhez a kiugró értékeket mutató önkéntesek adatait kizárták az elemzésbe bevont adatkészletből. A statisztikai elemzés során extrapolációt vagy imputációt nem alkalmaztak.

#### *Másodlagos elemzés*

Másodlagos elemzésként az összes önkéntes összes értékelhető adatának statisztikai elemzését ismertették. Az összes rendelkezésre álló adatot szerepeltették, imputáció vagy extrapoláció nélkül.

A CHMP tudomásul vette az összes esetet tartalmazó teljes minta elemzését, és arra a következtetésre jutott, hogy a két vizsgált készítmény biológiailag egyenértékűnek tekinthető.

#### *Megerősítő élelmiszer-kölcsönhatási vizsgálat – 2009-2106*

Ebben a vizsgálatban az AUC a biológiai egyenértékűségre vonatkozóan előírt elfogadási tartományba (80–125) esett. A  $C_{max}$ -ra vonatkozó 77,6–95,6%-os konfidencia-intervallum valamelyest az elfogadási tartomány (80–125) alatt marad, de az egyénekenként tapasztalható változékonyság (2 időszak, 2 sorozat elrendezés) a pantoprazollal kapcsolatos irodalomban közöltekkel összhangban meghaladja a 30%-ot (36%).

A jelentett adatok figyelembevételével a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy semmilyen klinikailag jelentős formulálási különbség nem áll fenn.



A CHMP elfogadott egy megoldatlan kérdéseket tartalmazó listát is, amelyben felkéri a kérelmezőt, hogy tisztázza a függőben maradt kérdéseket.

**Komoly aggály – Megoldatlan kérdések listája – 1. kérdés:** A kérelmezőt felkérték, hogy a laboratóriumi értékelések pontosságának teljes körű dokumentálása érdekében nyújtsa be a fagyasztott plazma hosszú távú stabilitásával kapcsolatos dokumentációt.

A kérelmező egy további hitelesítési vizsgálatot nyújtott be. Ebben szerepeltek a humán plazmaminták hosszú távú stabilitásával kapcsolatos kért adatokat, a törzsoldatok hosszú távú stabilitási adataival (749 nap, -25°C-on) és az automata mintavevő stabilitási adataival (122,5 óra, 5°C-on) együtt.

Minden vizsgálat kielégítő eredményt ért el, csak kis eltérések mutatkoztak. A hosszú távú stabilitással kapcsolatban a pantoprazoltartalom 6–8%-os csökkenését figyelték meg a névleges tartalomhoz képest, amit elfogadhatónak tekintettek.

Közölték a humán minták hosszú távú stabilitási adataival kapcsolatos részletes eredményeket.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy a kérelmező teljesítette a kért választ és benyújtotta az adatokat, a pantoprazol különböző körülmények közötti stabilitására vonatkozó kiegészítő adatokkal együtt. Minden közölt vizsgálat elfogadható eredményeket hozott. A CHMP ezt a kérdést megoldottnak tekintette.

**Egyéb aggályok – Megoldatlan kérdések listája – 1. kérdés:** A kérelmezőt felkérték, hogy ismertesse az új biológiai egyenértékűségi vizsgálatban alkalmazott referenciakészítmény származását és megnevezését.

A kérelmező azt állította, hogy a referenciakészítmény az összes elvégzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatban a Spanyolországban forgalmazott Pantecta nevű készítmény volt. A gyártó a Pan 2006/006 és Pan 2006/007 vizsgálat esetében az Altana, míg a 2009-2106 vizsgálatnál a Nycomed volt. A névváltozás oka a társaság felvásárlása volt. A referenciakészítmény betegtájékoztatóját szintén benyújtották.

A CHMP a kérelmező választ elfogadhatónak ítélte. Az originális készítménnyel kapcsolatos információ kielégítő mértékben tisztázásra került.

**Megoldatlan kérdések listája – 2. kérdés:** A kérelmezőt felkérték, hogy közölje a vizsgálati készítmény új biológiai egyenértékűségi vizsgálatához felhasznált tétel méretét.

A kérelmező megnyugtató választ adott a fenti kérdésre. Benyújtotta továbbá a (vizsgálati és referenciakészítmény) teljes analitikai tanúsítványát is, amelyben az összes eredmény megfelelt az előírásoknak.

A CHMP ezt a kérdést megoldottnak tekintette.

**Megoldatlan kérdések listája – 3. kérdés:** A kérelmezőt felkérték, hogy az új biológiai egyenértékűségi vizsgálat vizsgálati és referenciakészítményére vonatkozóan nyújtson be további farmakokinetikai értékeléseket, mint a latenciaidők és az extrapolált AUC %-a.

A kérelmező benyújtotta a latenciaidők és az extrapolált AUC %-ának értékelését. Ezenfelül a 2009-2106 vizsgálatból származó farmakokinetikai paraméterekre vonatkozóan is adatokat nyújtottak be. A kérelmező bemutatta, hogy nagyon alacsony volt azoknak a betegeknek a száma, akiknél az extrapolált AUC %-a magasabb volt, és mindkét vizsgált paraméter nagyon nagy változékonyságot mutatott.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az extrapolált AUC százalékos arányának értékelése teljesen megfelelő mintavételi időszakot/mintavételi időket mutatott. A latenciaidő értékelése klinikailag elhanyagolható különbségeket mutatott a két készítményben lévő pantoprazol felszívódásával késésével kapcsolatban.

Következésképpen mindkét eredmény teljesen elfogadhatónak bizonyult.

## **A POZITÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA**

Mivel:

A CHMP a vizsgálat elrendezésével kapcsolatban kielégítő indoklást kapott az alábbiak tekintetében:

- a mintavétel ütemezése,
- a kiugró értékek előzetes meghatározása,
- a megerősítő vizsgálat eredményei, az oldódási vizsgálatok és a fagyasztott plazma hosszú távú stabilitására vonatkozó eredmény.

A CHMP úgy ítéli meg, hogy a vizsgálati és originális készítmény közötti biológiai egyenértékűség étkezés utáni alkalmazásban is igazolást nyert,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélynek a IV. mellékletben szereplő feltételek mellett történő kiadását. A Pantoprazole Olinka-ra és kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozó érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a koordinációs csoportban zajlott eljárás során kialakított végleges változat, a III. mellékletben leírtak szerint.

### **III. MELLÉKLET**

#### **ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

Az érvényes alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a koordinációs csoport eljárása során elfogadott végleges változat.

#### **IV. MELLÉKLET**

#### **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**

## **A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁVAL KAPCSOLATOS FELTÉTELEK**

A kérelmező kötelezettséget vállalt arra nézve, hogy az alkalmazási előírást és a betegtájékoztatót az alkalmazási előírásnak a Protium és kapcsolódó nevek referenciakészítménnyel elvégzendő harmonizálását szolgáló, a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint jelenleg zajló eljárás kimenetelével összhangban naprakésszé teszi.