

I LISA

**RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMI, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISI, TAOTLEJA
LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

Liikmesriik EL/EMÜ	Taotleja	(Väljamõeldud) Nimi	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Austria	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Rootsi	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Gastroresistentne tablett	Suukaudne
Taani	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Rootsi	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Gastroresistentne tablett	Suukaudne
Soome	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Rootsi	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero-tabletter	20 mg 40 mg	Gastroresistentne tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Rootsi	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg 40 mg	Gastroresistentne tablett	Suukaudne
Saksamaa	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Rootsi	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg 40 mg	Gastroresistentne tablett	Suukaudne
Ungari	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Rootsi	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv-ellenálló tableta	20 mg 40 mg	Gastroresistentne tablett	Suukaudne
Iirimaa	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Rootsi	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistant tablet	20 mg 40 mg	Gastroresistentne tablett	Suukaudne
Itaalia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm	Pantoprazolo Bluefish	20 mg 40 mg	Gastroresistentne tablett	Suukaudne

Liikmesriik EL/EMÜ	<u>Taotleja</u>	<u>(Väljamõeldud) Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
	Rootsi				
Holland	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Rootsi	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapersistent- tabletten	20 mg 40 mg	Gastroresistentne tablett	Suukaudne
Norra	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Rootsi	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg 40 mg	Gastroresistentne tablett	Suukaudne
Poola	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Rootsi	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Gastroresistentne tablett	Suukaudne
Portugal	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Rootsi	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Gastroresistentne tablett	Suukaudne
Hispaania	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Rootsi	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro-resistentes	20 mg 40 mg	Gastroresistentne tablett	Suukaudne
Rootsi	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Rootsi	Pantoprazole Bluefish	20 mg 40 mg	Gastroresistentne tablett	Suukaudne

II LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA POSITIIVSE ARVAMUSE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

PANTOPRAZOLE BLUEFISH JA SARNASTE NIMETUSTE (VT LISA I) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Pantoprasool on prootonpumba inhibiitor (PPI), mis on näidustatud maohappe hüpersekretsioonist tingitud gastrointestinaalsete haiguste, näiteks mao- ja duodenaalhaavandite ning reflüksösofagiidi raviks ja mittesteroidsetest põletikuvastastest ravimitest (NSAIDide), Zollingeri-Ellisoni sündroomist või H. pylori ravist tingitud haavandite tekke ennetamiseks.

Pantoprazole Bluefish taotluse detsentraliseeritud menetluses oli viiteliikmesriigiks Ühendkuningriik ning asjaomased liikmesriigid olid Tšehhi Vabariik, Saksamaa, Poola ja Slovakkia. Bioekvivalentsuse uuringutes kasutatud originaalravim oli Hispaania ettevõtte Altana Pharm AG välja töötatud Pantecta 40 mg. Detsentraliseeritud menetluse ajal esitasid asjaomased liikmesriigid olulisi vastuväiteid bioekvivalentsuse kohta originaalravimiga täis kõhuga manustamise tingimustes. Sellega seoses edastati Euroopa Ravimiameti inimravimite komiteele (CHMP) järgmine probleem, mis võib tõsiselt ohustada rahvatervist: uuringus PAN 2006 006 (bioekvivalentsus täis kõhuga manustamisel) ei hinnatud uuritavat ravimvormi täis kõhuga manustamisel asjakohaselt ning seetõttu ei ole kindlalt välistatud võimalus, et uuritava ja võrdlusravimi ravimvorm on erinev. Nimetatud uuringu läbiviimisel ei peetud asjakohasteks järgmisi aspekte:

- proovivõtmise aegu (pidanuks olema vähemalt 24 tunni järel);
 - uuringuprotokolli erandite määratlust ja sellest tulenevat uuringust väljajätmist.
- Inimravimite komitee esitas taotlejale püsivate probleemide ja lahendamata küsimuste loetelu bioekvivalentsuse kohta võrdlusravimiga täiskõhuga manustamise tingimustes.

Esitatud küsimuste loetelus nõudis inimravimite komitee taotlejalt selgitust uuringu ülesehituse ja ravimi täis kõhuga manustamise tingimustes tehtud bioekvivalentsuse uuringu tulemuste kohta järgmistes põhipunktides:

- i) põhjendust uuringu ülesehituse, eelkõige 15 tunni järel proovivõtmise kava kohta; põhjendust uuringu erandite eelmääratlemise kohta põhjalikult kirjeldatud ja eeldataval pantoprasooli imendumise aeglustumisel täis kõhuga manustamise korral väikesel osal isikutest. See peab olema põhjendatud koos viitega kehtivatele juhistele ning hinnatavad andmed peavad võimaldama välistada ravimvormi erinevust, mis on tingitud ravimi manustamisest täis kõhuga;
- ii) uuringu andmete analüüsi tulemusi ja selgitust, miks taotleja peab ravimvormi erinevust välistatuks, kui ravimit manustada täis kõhuga;
- iii) tulemusi lahustuvuse täiendava uurimise kohta, mis peab olema kavandatud nii, et jäljendab mao keskkonda, kui ravimit manustatakse täis kõhuga; ning täiendavat tõendust nimetatud andmete põhjal koos selgitusega võimaliku kliinilise tähtsuse või kasutamise kohta.

Võttes arvesse esimese kahe küsimuse punktide (i ja ii) kattumist, käsitles taotleja neid oma vastuses koos. Vastus punktile iii on esitatud eraldi. Koos vastusega esitas taotleja ka bioekvivalentsust kinnitava uuringu (2009-2106) tulemused, milles proovivõtmise ajavahemik oli kuni 30 tundi.

Pantoprazole Bluefish taotlus põhineb nimetatud esitatud geneerilise ravimvormi ja originaalravimi (Pantecta 40 mg, Altana Pharma AG, Hispaania) vahelise bioekvivalentsuse tõendamisel. Bluefish Pharmaceuticals AB esitas kaks bioekvivalentsuse uuringut, mis võrdlesid esitatud 40 mg ravimvormi võrdlusravimiga, s.o Pantecta 40 mg gastroresistentsete tablettidega; üks uuring toimus paastutingimustes (PAN-2006/0007) ja teine uuring täis kõhu tingimustes (PAN-2006/006).

Taotleja arvates oli mõlema nimetatud uuringu ülesehitus arvestanud kehtivaid bioekvivalentsuse juhiste (CPMP/EWP/QWP/1401/98) nõudeid, pantoprasooli farmakokineetika teadaolevaid näitajaid ning ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud üksikasjalikke manustamisjuhiseid („neelake tervelt alla koos veega enne söömist”). Toiduga koostoime uurimise ja paastutingimustes bioekvivalentsuse tõendamise (soovituslik annustamise viis) tulemusi ning põhjalikke andmeid lahustuvuse kohta *in vitro* tingimustes (uuringutingimused jäljendasid mao keskkonda pärast söömist) peeti asjakohasteks, et välistada ravimvormi

erinevust, mis tulenes enterokatte terviklikkusest ja nn annuse dumpingu (toimeaine enneaegse või ülemäärase vabastamise) riskist.

Bioekvivalentsuse esialgsed uuringud

Taotleja esitas bioekvivalentsuse uuringute tulemused ühekordse suukaudse 40 mg annuse kohta tervetel vabatahtlikel: **PAN-2006/007** (uuring paastu tingimustes), **PAN-2006/006** (uuring täis kõhu tingimustes). Nimetatud bioekvivalentsuse uuringud olid avatud, randomiseeritud ravi järjestusega ristuuringud, mis viidi läbi tervetel vabatahtlikel; uuringutes arvestati kehtivate juhiste ja pantoprasooli farmakoloogiliste omadustega, nagu pikenenud T_{max} , suurenenud varieeruvus (eriti C_{max} -i varieeruvus) ja poolestusaja sõltumatus täis kõhuga manustamise puhul.

Toiduga koostoime uuringus sätestati kriteeriumid, mis põhinesid katseandmetel ja määratlesid uuringust väljajätmise alused.

- Uuritava ravimvormi korral väljajäävate juhtude määr ei tohi ületada viiteväärtust üle 20% (ümardatud lähima täisarvuni).
- Juhtu käsitletakse väljajäetava erandina, kui vähemalt üks järgmistest tingimustest on täidetud:
 - ravim ei imendu üldse või peaaegu ei imendu (lõplik kõveraalne pindala (AUC) on väiksem kui 10% nimetatud ravimvormi keskmisest väärtusest);
 - T_{max} on > 12 h.

Taotleja tõendas, et väljajäetavate erandite eelmääratlus vastas kehtivale bioekvivalentsuse uurimise juhistele (CPMP/EWP/QWP/1401/98 ja EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

Eeldati, et väljajäetavad erandid ilmnevad mõlemas uuringurühmas (uuritava ravimi ja originaalravimi rühmas) täis kõhuga manustamise tingimustes.

Inimravimite komitee täheldas, et tulemused olid kooskõlas pantoprasooli ja toidu koostoime kohta avaldatud olemasoleva teabega, mis kirjeldab imendumise aeglustumist ja varieeruvuse suurenemist.

Analüütilised meetodid ja farmakokineetika muutujad

Taotleja esitas uuringute kohta analüüsi aruanded. Kasutati bioekvivalentsuse standardkriteeriume, s.o kõveraalse pindala (AUC) ja ravimi suurima plasmakontsentratsiooni (C_{max}) suhete 90% usaldusvahemik peab jääma aktsepteeritavasse vahemikku 80,00–125,00.

Taotleja esitas mitmeid kirjandusviiteid pantoprasooli farmakokineetika varieeruvuse kohta.

Coupe, A. J. jt (1991) järgi võib toit aeglustada mao tühjenemist 10–11 tunnini ja võib seega mõjutada suu kaudu manustatavate ravimite imendumise ajastust. Teadaolevalt avaldub mõnedel isikutel pantoprasooli manustamisel täis kõhuga imendumist aeglustav toime ja suureneb farmakokineetika varieeruvus, kuigi üldiselt arvatakse, et imendumise ulatus (AUC järgi) ei muutu (Radhofer-Welte 1999; Fitton, Wiseman ja Andersson 1996). Lisaks suureneb paastutingimustes 1–4-tunnine T_{max} 5–12 tunnini (seostatakse imendumise aeglustumisega ravimi manustamisel täis kõhuga), nagu avaldas FDA originaalravimi Protonix 20 mg ja Protonix 40 mg kasutusloa kokkuvõttes (ingl US FDA Summary of Approval Protonix 20 mg and Protonix 40 mg).

Tuvastati, et pantoprasooli imendumise aeglustumise mõju on ravimi efektiivsuse seisukohalt üksikpatsientidel seotud kõveraalse pindala, kuid mitte ravimi maksimaalse kontsentratsiooniga plasmas, sest kõveraalne pindala korreleerub happe pärssimise tasemega (Hatlebakk 1996; Thompson 1997).

Selline kineetika muutumine esineb pantoprasooli kasutamisel sageli ja on aluseks sellele, miks pantoprasooli ravimi omaduste kokkuvõtte Euroopa Liidus sisaldab lauset: „Neelake tervelt koos veega enne söömist”.

Proovivõtmise kava

Euroopa juhised sätestavad kriteeriumid biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uuringute läbiviimiseks (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Kavandatud proovivõtmise kava peab tagama C_{max} -i asjakohase hindamise ja

piisavalt katma ravimi plasmakontsentratsiooni ajakõvera, et võimaldada imendumise usaldusväärset hindamist.

Üldjuhul saavutatakse see siis, kui mõõtmiste tulemusel saadud AUC on vähemalt 80% lõpmatuseni ekstrapoleeritud kõveraalusest pindalast. Kui on vajalik terminaalse poolestusaja usaldusväärne hindamine, siis tuleb see määrata vähemalt 3–4 proovi kogumise teel terminaalsest logaritm-lineaarsest faasist. Võttes aluseks ravimi elimineerimise terminaalse poolestusaja, mis on ligikaudu 1 tund, on kolmekordne poolestusaeg piisav, et katta 83% ravi elimineerimine, ja viiekordne poolestusaeg tagab ravimi peaaegu täieliku elimineerimise. Seega peeti 15-tunnist ajavahemikku asjakohaseks, et kvantifitseerida vähemalt 80% kogu kõveraalusest pindalast, nagu on soovitatud juhistes.

Taotleja määras proovivõtmise kava uuringus, arvestades üldteavet olemasolevatest avaldatud viidetest. Need kinnitasid üldiselt, et mao tühjenemise kiirus on vahemikus alla 1 tunni kuni ligi 5 tundi ja sõltub neis uuringutes kasutatud muutustest manustamisel täis kõhuga.

Arvestades põhianalüüsi tulemusi, hindas taotleja bioekvivalentsuse puudumise tõenäosust ning sai tulemuseks, et see on C_{max} -i korral vähem kui 1% ja AUC_{last} -i korral 0,02% (AUC_{last} – nullist kuni viimase kvantifitseeritava kontsentratsiooni ajani arvestatud AUC).

Inimravimite komitee järeldas uuringu tulemuste alusel, et farmakokineetika mehhanismi erinevus uuritava ja originaalravimi on vahel äärmiselt ebatõenäoline, arvestades selgelt tõendatud bioekvivalentsust nii põhianalüüsis kui ka teiseses analüüsis (kogu analüüs koos mõõdetavate väärtustega).

Farmakokineetika kinnitav uuring (uuringu kood: 2009-2106)

Taotleja esitas tulemused ravimi täis kõhuga manustamise tingimustes tehtud täiendava kinnitava uuringu kohta, kus viimaseks proovivõtmise ajapunktiks oli 30 tundi. Selle uuringu eesmärk oli uurida toidu mõju pantoprasooli kahe ravimvormi farmakokineetikale ning nende stabiilsusele või lagunemisele, veenduda annuse dumpingu puudumises ning välistada erinevus ravimvormide vahel.

Uuring toimus ravimi täis kõhuga manustamise tingimustes, mil rasvane ja kaloririkas hommikusöök söödi 30 minutit enne ravimi manustamist. Proovid külmutati kohe temperatuuril $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja viidi laborisse. Ravimi elimineerimisaeg organismist oli 7 päeva.

Inimravimite komitee võttis arvesse, et aeg ravimi manustamiseni pärast hommikusööki (30 minutit) oli piisavalt lühike. Proovivõtmise aegu pikendati jälgimisperioodi lõpul, arvestati ka varasema uuringu puudujääke. Kolmekümnetunnine jälgimisperiood ületas pantoprasooli uuringuks nõutud vähima ajavahemiku, 24 tundi. Elimineerimisfaas oli ühendi lühikest poolestusaega arvestades piisavalt pikk. Inimravimite komitee jõudis otsusele, et tervikuna oli uuringu ülesehitus asjakohane.

Et varasemates uuringutes kasutati kinnitava uuringuga võrreldes erinevaid ravimipartiisid, siis esitas taotleja nende partiide lahustuvuse võrdlusuuringud pH 6 ja pH 6,8 juures. Mõlema nimetatud pH-väärtuse korral tõendati, et lahustuvus oli ühesugune.

Uuringu valim

Taotleja kirjeldas kinnitavasse uuringusse kaasatute valimi. Kasutati tavalisi tervete vabatahtlike uuringutes arvestatavaid kaasamise ja väljaarvamise kriteeriume, et jätta oluliste haigustega isikud uuringust välja. Inimravimite komitee võttis teadmiseks, et uuringusse kaasamise ja uuringust väljaarvamise kriteeriumid nagu ka kaasatud isikud ning uuringu protokollist kõrvalekallete arv ja tüüp olid aktsepteeritavad.

Uuringutes kasutatavad analüütilised meetodid paastu või täis kõhuga manustamise tingimustes

Analüütiliste meetodite dokumentatsioon koosnes analüüsi aruandest ja revalideerimise aruandest. Inimravimite komitee pidas analüüsi ülddokumentatsiooni rahuldavaks, kuigi esitas peamise vastuväitena pikaajalise stabiilsuse probleemi ja nõudis taotlejalt andmete esitamist pikaajalise stabiilsuse kohta vastuses püsivate probleemide loetelus esitatud küsimusele.

Farmakokineetika muutujad

Esmane analüüs tehti AUC_{last} -i ja C_{max} -i põhjal, kasutati logaritmitud suhteid ja 90% usaldusvahemikku. Kasutati bioekvivalentsuse standardkriteeriume, s.o kõveraaluse pindala ja C_{max} -i suhete 90% usaldusvahemik peab jääma aktsepteeritavasse vahemikku 80,00–125,00.

Test- ja viitetulemuse keskmine suhe oli 85,6 ning 90% usaldusvahemik oli 77,6–95,6%. Taotleja märkis, et määratletud olukordades, nt pantoprasooli korral, võib laiem vahemik (75–133%) C_{max} -i jaoks olla aktsepteeritav kui „põhjendatud, eelkõige seoses mis tahes ohutuse ja efektiivsuse probleemidega nende patsientide puhul, kes viiakse üle ühelt ravimvormilt teisele”. Bioekvivalentsuse laiem aktsepteerimisvahemik (75–133%) on põhjendatud, sest on tuvastatud, et manustamisel täis kõhuga on pantoprasooli varieeruvus väga suur.

Taotleja põhjendas pantoprasooli **väga suure varieeruvusega farmakokineetikat** pärast ravimi manustamist täis kõhuga, viidates biofarmatseutikumide klassifikatsiooni süsteemile (ingl Biopharmaceutical Classification System, BCS). Selle järgi on pantoprasool varem klassifitseeritud kui BCS III klass, s.o suure lahustuvusega väikese läbilaskevõimega ravim. Fleischer jt 1996 ja de Campos jt 2007 kirjeldasid, et BCS III klassi ravimite farmakokineetika on väga varieeruv, kui ravimeid manustatakse täis kõhuga, sest nende imendumine väheneb lihtsalt füüsilise barjääri tõttu. Üksikpatsientidel näidati, et AUC , kuid mitte C_{max} , korreleerus happesuse pärssimise tasemega, mis teadaolevalt omakorda korreleerub tervenemisega maohappesusega seotud haigustest; ajalist seost plasma suurima kontsentratsiooni ja prootonpumba inhibiitoritest tingitud happesuse pärssimise vahel ei tuvastatud (Hatlebakk 1996).

Inimravimite komitee märkis, et esitatud C_{max} -i usaldusvahemiku laiendamine ei olnud uuringuprotokollis prospektiivselt määratletud. Määratletud parameetrid, analüüsiks kasutatud meetodid ja õnnestumise kriteeriumid on standardsed ning asjakohased, kuid sellele vaatamata nõudis inimravimite komitee taotlejalt selgitust selle kohta, miks C_{max} -i parameetri bioekvivalentsust ei õnnestunud uuringu aruandes näidata.

Taotleja vastas, et pantoprasoolile võib kohaldada vähem rangeid nõudeid ja esitas aruande pantoprasooli imendumise aeglustumise eeldatava kliinilise mõju kohta uuringus 2009-2106 täheldatu põhjal.

Eksperdiarvamuse esimeses osas kirjeldatakse põhifakte pantoprasooli farmakokineetika ja farmakodünaamika kohta: teadaolevaid pantoprasooli omadusi, nagu biosaadavus 77% ja vaid vähene imendumise aeglustumine, suurenenud varieeruvus, kuid muutumatu imendumise kiirus ja ulatus täis kõhuga manustamisel. Seejärel viitas ekspert kahele uuele uuringule (De Campos, D. R. jt Drug Res 2007; Filipe, A. jt Drug Res 2008 ja Mendes Drug Res 2008), milles tuvastati, et pantoprasooli manustamine täis kõhuga võib põhjustada C_{max} -i ja AUC vähenemist ning oluliselt aeglustada imendumist.

Ekspert viitas uuringu 2009-2106 tulemustele ning järeldas, et annuse dumpinguga seotud mõju ei esinenud, et aeglustunud antisekretoorse toime algust täheldati esimese annuse põhjal ja järgnevatel annustel oli happe sekretsiooni pärssimisele väiksem mõju.

Inimravimite komitee märkis, et C_{max} -i erinevus uuritava ja originaalravimi vahel ei ole kliiniliselt oluline.

Inimravimite komitee järeldas, et mõlemad ravimvormid on võrdväärsed ning terapeutiliselt ekvivalentsed ja et puudub risk patsientide kliinilise ravi suhtes.

Ohutuse tulemused

Selle uuringu käigus teatati 80 kahjulikust kõrvaltoimest. Kõik olid kerge raskusastmega, mõned kõrvaltoimetest oli lõpuks seostatavad uuritava ravimiga. Laboriuuringutes ilmnes uuringujärgseid kõrvalekaldeid kokku 11 isikul. Kõik peale ühe klassifitseeriti kliiniliselt ebaolulisteks või lahenesid pärast taotleja korraldatud jälgimisuuringut. Surmaga lõppenud juhtumeid ei esinenud ja raskeid või muid olulisi kõrvaltoimeid uuringu käigus ei täheldatud.

Inimravimite komitee jõudis järeldusele, et esitatud andmete põhjal ei esine ohutusega seotud probleeme.

Ravimvormide erinevuse puudumine

Sissejuhatus uuringusse PAN-2006/006, koostoime toiduga

Taotleja esitas põhitulemused plasmaproovide analüüsi kohta, jättes välja uuringu PAN-2006/006 erandid ja lisaks analüüsi täisvereproovide kohta kõigil juhtudel. Lisaks esitati andmed *in vitro* gastroresistentsuse ja *in vitro* lahustuvuse kohta ning selgitati neid vastuses, kus põhjendati järeldust bioekvivalentsuse kohta.

Põhianalüüs

Uuringuprotokollis eelmääratletud kriteeriumide järgi tehtud statistiline analüüs esitati põhianalüüsina. Põhianalüüsi tegemiseks ei kasutatud analüüsitud andmetes nende vabatahtlike andmeid, kes olid määratletud väljajäetavate eranditena. Ekstrapoleerimist ega statistilist imputeerimist statistilises analüüsis ei kasutatud.

Teisene analüüs

Kõigi vabatahtlike kõigi hinnatavate andmetega tehtud statistiline analüüs esitati teisese analüüsina. Kõik olemasolevad andmed esitati ilma igasuguse statistilise imputeerimise või ekstrapoleerimiseta. Inimravimite komitee võttis teadmiseks kogu valimi analüüsi, mis hõlmas kõiki juhte ning jõudis järeldusele, et mõlemad uuritud ravimvormid olid bioekvivalentsed.

Toiduga koostoime kinnitav uuring 2009-2106

Selles uuringus vastas AUC bioekvivalentsuse jaoks nõutud aktsepteerimisvahemikule (80–125). C_{max} -i usaldusvahemik oli 77,6–95,6%, mis on napilt väiksem kui aktsepteerimisvahemik (80–125), kuid intraindividuaalne varieeruvus (2 ajavahemikuga 2 järjestusega uuringus) oli suurem kui 30% (36%), mis on sarnane pantoprasooli kohta teaduskirjanduses avaldatud andmetega.

Võttes arvesse esitatud andmeid, järeldas inimravimite komitee, et ühtki kliiniliselt olulist erinevust ravimvormide vahel ei esinenud.

Inimravimite komitee esitas ka loetelu püsivatest probleemidest ja nõudis taotlejalt täiendavat selgitust lahtiste küsimuste kohta.

Põhiprobleem (lahendamata küsimused-1.küsimus): taotlejal paluti esitada dokumentatsioon külmutatud plasma pikaajalise stabiilsuse kohta, et dokumenteerida täielikult laboratoorsete mõõtmiste täpsus.

Taotleja esitas täiendava valideerimisuuringu. See sisaldas nõutud andmeid inimplasma pikaajalise stabiilsuse kohta koos andmetega põhilahuste pikaajalise stabiilsuse kohta (749 päeva –25 °C) ja stabiilsuse kohta automaatproovivõtturis (122,5 tundi 5 °C).

Kõik analüüsid andsid rahuldavad tulemused, esines vaid väikseid hälbeid. Pikaajalise stabiilsuse suhtes täheldati pantoprasooli sisalduse vähenemist 6–8% nominaalsisaldusega võrreldes ja seda peeti aktsepteeritavaks.

Inimproovide pikaajalise stabiilsuse kohta esitati üksikasjalikud tulemused.

Inimravimite komitee võttis arvesse, et taotleja vastas nõutud viisil ja esitas nõutud andmed, sh täiendavad andmed pantoprasooli stabiilsuse kohta erinevatel tingimustel. Kõik analüüsid olid aktsepteeritavate tulemustega. Inimravimite komitee pidas seda küsimust on lahendatuks.

Muud probleemid (lahendamata küsimused-1.küsimus): taotlejalt nõuti selgitust uues bioekvivalentsuse uuringus kasutatud võrdlusravimi algupära ja nimetuse kohta.

Taotleja kinnitas, et kõigis bioekvivalentsuse uuringuis kasutatud võrdlusravim oli Hispaanias turustatav Pantecta. Pan 2006/006 ja Pan 2006/007 uuringutes oli ravimitootjaks Altana ning uuringus 2009-2106 oli ravimitootjaks Nycomed. Nimetuse muutus oli tingitud firma ülevõtmisest. Esitati ka võrdlusravimi patsiendi infoleht.

Inimravimite komitee pidas taotleja vastust aktsepteeritavaks. Teave originaalravimi kohta olid selgitatud rahuldaval määral.

lahendamata küsimused-2.küsimus: taotlejalt nõuti selgitust selle partii suuruse kohta, mida kasutati uues bioekvivalentsuse uuringus.

Taotleja vastus sel teemal oli ammendav. Lisaks esitati täielik analüütiline sertifikaat uuritava ja võrdlusravimi kohta ning kõik tulemused vastasid spetsifikatsioonidele. Inimravimite komitee pidas seda küsimust lahendatuks.

lahendamata küsimused-3.küsimus: taotlejalt nõuti uuritava ja võrdlusravimi farmakokineetika täiendavat hindamist uues bioekvivalentsuse uuringus, sh viivitusaja (ingl Lag-time) ja ekstrapoleeritud AUC protsendi esitamist.

Taotleja esitas viivitusaja hinnangu ja ekstrapoleeritud AUC protsendi. Lisaks esitati andmed farmakokineetika parameetrite kohta uuringust 2009-2106. Taotleja tuvastas, et patsientide arv, kelle puhul esines ekstrapoleeritud AUC suurenenud protsent, oli väga väike, mõlema vaatluse all oleva parameetri varieeruvus oli aga väga suur.

Inimravimite komitee järeldas, et ekstrapoleeritud AUC protsendi hindamine oli täies vastavuses proovivõtmise ajavahemiku või proovivõtmise ajaga. Viivitusaja hindamine tuvastas vaid mitteolulisi erinevusi pantoprasooli imendumise aeglustumise suhtes kahe preparaadi vahel. Kokkuvõttes peeti mõlemaid tulemusi aktsepteeritavateks.

POSITIIVSE ARVAMUSE ALUSED

Arvestades et

inimravimite komitee pidas uuringu ülesehituse kohta esitatud põhjendusi ammendavateks järgmises osas:

- proovivõtmise kava,
- väljajäetud erandite eelmääratlus,
- kinnitava uuringu tulemused, lahustuvuse uurimine ja tulemused külmutatud plasma pikaajalise stabiilsuse kohta.

Inimravimite komitee leidis, et uuritava ja originaalravimi bioekvivalentsus on tõendatud ka täis kõhu tingimustes;

inimravimite komitee soovitas anda müügiloa IV lisas sätestatud tingimustel. Kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht jäävad lõppversioonide kujule, mis saavutati koordinatsioonirühma menetluse käigus ja mis on esitatud III lisas Pantoprazole Bluefish ja sarnaste nimetuste kohta (vt I lisa).

III LISA

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Kehtiv ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht on koordineerimisrühma menetluse käigus saavutatud lõplikud versioonid.

IV LISA
MÜÜGILOA TINGIMUSED

RAVIMI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED

Taotleja kohustus ajakohastama ravimi omaduste kokkuvõtet ja pakendi infolehte vastavalt käimasoleva direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohase ühtlustamismenetluse tulemustele võrdlusravimiga Protium ja sarnaste nimetustega.