

ANNEXE I

LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES DOSAGES DU MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LE DEMANDEUR DANS LES ÉTATS MEMBRES

| État membre UE/EEE | Demandeur | Nom (de fantaisie) | Dosage | Forme pharmaceutique | Voie d'administration |
|---------------------------|---|---|-------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Autriche | Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suède | Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten | 20 mg et 40 mg | Comprimé gastro-résistant | Voie orale |
| Danemark | Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suède | Pantoprazole Bluefish | 20 mg et 40 mg | Comprimé gastro-résistant | Voie orale |
| Finlande | Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suède | Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero- tabletter | 20 mg et 40 mg | Comprimé gastro-résistant | Voie orale |
| France | Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suède | Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- résistant | 20 mg et 40 mg | Comprimé gastro-résistant | Voie orale |
| Allemagne | Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suède | Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten | 20 mg et 40 mg | Comprimé gastro-résistant | Voie orale |
| Hongrie | Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suède | Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv- ellenálló tableta | 20 mg et 40 mg | Comprimé gastro-résistant | Voie orale |
| Irlande | Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suède | Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistant tablet | 20 mg et 40 mg | Comprimé gastro-résistant | Voie orale |
| Italie | Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suède | Pantoprazolo Bluefish | 20 mg et 40 mg | Comprimé gastro-résistant | Voie orale |
| Pays-Bas | Bluefish Pharmaceuticals AB | Pantoprazol Bluefish | 20 mg et | Comprimé gastro-résistant | Voie orale |

| État membre UE/EEE | Demandeur | Nom (de fantaisie) | Dosage | Forme pharmaceutique | Voie d'administration |
|---------------------------|---|--|----------------|-----------------------------|------------------------------|
| | Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suède | 20 mg/40 mg maagsapresistente-tabletten | 40 mg | | |
| Norvège | Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suède | Pantoprazol Bluefish enterotabletter | 20 mg et 40 mg | Comprimé gastro-résistant | Voie orale |
| Pologne | Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suède | Pantoprazole Bluefish | 20 mg et 40 mg | Comprimé gastro-résistant | Voie orale |
| Portugal | Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suède | Pantoprazole Bluefish | 20 mg et 40 mg | Comprimé gastro-résistant | Voie orale |
| Espagne | Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suède | Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro-resistentes | 20 mg et 40 mg | Comprimé gastro-résistant | Voie orale |
| Suède | Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suède | Pantoprazole Bluefish | 20 mg et 40 mg | Comprimé gastro-résistant | Voie orale |

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE L'AVIS POSITIF

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE PANTOPRAZOLE BLUEFISH ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Le pantoprazole est un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), indiqué pour le traitement des maladies gastro-intestinales associées à une hypersécrétion acide comme l'ulcère gastro-duodéal, l'œsophagite par reflux (traitement et prévention des rechutes), le traitement du reflux gastro-œsophagien pathologique non-érosif, la prévention des ulcères induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le syndrome de Zollinger-Ellison, et l'éradication de *H. pylori*.

L'État membre de référence (EMR) pour la procédure décentralisée relative à la demande concernant Pantoprazole Bluefish était le Royaume-Uni et les États membres concernés (EMC) étaient les suivants: la République tchèque, l'Allemagne, la Pologne et la République slovaque. Le médicament initialement utilisé dans les études de bioéquivalence était Pantecta 40 mg, mis au point par Altana Pharma AG, Espagne. Au cours de la procédure décentralisée, un État membre concerné a soulevé des objections majeures concernant la bioéquivalence avec le médicament d'origine dans des conditions non à jeun. Le risque potentiel grave pour la santé publique suivant a par conséquent été soumis au CHMP: l'étude PAN 2006/006 (bioéquivalence non à jeun) n'a pas procédé à une évaluation adéquate des propriétés de la formulation test en relation avec l'ingestion d'un repas et la possibilité d'une différence de formulation entre le produit test et le produit de référence n'a par conséquent pas été totalement exclue. Il a été estimé que cette étude n'était pas conçue de manière appropriée en ce qui concerne les points suivants:

- les durées d'échantillonnage (qui aurait dû être d'au moins 24 h)
- les spécifications du protocole en ce qui concerne les valeurs extrêmes, et l'exclusion ultérieure des valeurs extrêmes.

Le CHMP a adressé au demandeur une liste de questions puis une liste de questions en suspens supplémentaire concernant la bioéquivalence avec le médicament d'origine dans des conditions non à jeun.

Dans la liste de questions qu'il a adoptée, le CHMP a prié le demandeur d'argumenter la conception et les résultats de l'étude de bioéquivalence non à jeun, en ce qui concerne les aspects cruciaux suivants:

- (i) La justification de la conception de l'étude, en particulier du programme d'échantillonnage de 15 heures et l'argumentation de la prédéfinition des valeurs extrêmes basée sur l'absorption retardée anticipée et bien caractérisée du pantoprazole avec les aliments chez une faible proportion de sujets – ce point devrait être discuté en se référant aux lignes directrices actuelles et en termes l'aptitude des données évaluables à exclure une différence de formulation dans des conditions non à jeun.
- (ii) Les résultats de l'analyse des données de l'étude et la raison pour laquelle le demandeur estime qu'ils excluent une différence de formulation en présence d'aliments.
- (iii) Les résultats d'un test de dissolution supplémentaire, conçu pour reproduire l'environnement gastrique dans des conditions non à jeun, et les arguments supplémentaires apportés par ces données accompagnés de la discussion de la pertinence/applicabilité clinique possible.

Le demandeur, compte-tenu du degré de chevauchement entre les deux premières parties de la question [(i) et (ii)] a fourni une réponse globale. La réponse à la troisième partie (iii) a été fournie séparément. Dans sa réponse, le demandeur a également soumis les résultats de l'étude de bioéquivalence confirmatoire (2009-2106) dans laquelle la durée d'échantillonnage atteignait 30 heures.

La demande concernant Pantoprazole Bluefish repose sur l'établissement d'une bioéquivalence entre la formulation générique proposée et le produit d'origine (Pantecta 40 mg d'Altana Pharma AG, Espagne). Bluefish Pharmaceuticals AB a soumis deux études de bioéquivalence qui comparaient la formulation proposée à 40 mg au produit de référence Pantecta 40 mg, comprimé gastro-résistant; une étude a été menée à jeun [PAN-2006/007] et l'autre dans des conditions non à jeun [PAN-2006/006].

Le demandeur estimait que la conception de ces deux études de bioéquivalence tenait compte des exigences des lignes directrices en vigueur concernant les études de bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98), des caractéristiques pharmacocinétiques connues du pantoprazole, et des instructions d'administration décrites en détails dans le RCP («*avaler entier avec un peu d'eau avant un repas*»). Les résultats de l'étude d'interaction

avec des aliments s'ajoutant à la démonstration de la bioéquivalence à jeun (le mode d'administration recommandé), et aux données détaillées sur la dissolution in vitro (obtenues de manière à reproduire le «milieu» gastrique après une prise d'aliments) étaient considérés comme appropriés pour exclure une différence de formulation en termes d'intégrité du revêtement entérique et du risque de chasse (dumping) de la dose.

Études initiales de bioéquivalence

Le demandeur a présenté les résultats de deux études de bioéquivalence par une administration orale unique de 40 mg, à des volontaires sains: **PAN-2006/007** (étude à jeun), **PAN-2006/006** (étude dans des conditions non à jeun). Il s'agissait d'études de bioéquivalence croisées (cross-over), en ouvert, à séquence de traitement aléatoire, menées chez des volontaires sains, qui tenaient compte des lignes directrices en vigueur et des caractéristiques pharmacologiques du pantoprazole, du T-max prolongé, de la variabilité accrue (en particulier du Cmax) et de la demi-vie en l'état dans des conditions non à jeun.

Dans l'étude d'interaction avec les aliments, le protocole fixait des critères pour les valeurs extrêmes basés sur des données expérimentales qui définissaient les exclusions éventuelles en se fondant sur les définitions suivantes:

- Le taux de cas extrêmes avec la formulation test ne doit pas être supérieur à la valeur observée avec le produit de référence + 20 % (arrondie au nombre entier le plus proche).
- Un cas sera considéré comme extrême si au moins une des conditions suivantes est remplie:
 - absence totale ou presque totale d'absorption du médicament (AUClast inférieur à 10 % des valeurs moyennes de la formulation correspondante)
 - T-max >12 h

Le demandeur a montré que la «prédéfinition» des valeurs extrêmes était conforme aux lignes directrices en vigueur concernant les études de bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 et EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

Il était prévu que des valeurs extrêmes devraient être observées dans les deux groupes de l'étude (le groupe test et le groupe traité avec le médicament d'origine) dans l'étude menée dans des conditions non à jeun. Le CHMP a noté que les résultats étaient cohérents avec les informations disponibles publiées sur l'interaction des formulations de pantoprazole avec les aliments, qui décrivent un retard éventuel de l'absorption et un accroissement de la variabilité.

Méthodes analytiques et variables pharmacocinétiques

Le demandeur a soumis des rapports analytiques pour les études effectuées. Les critères classiques pour accepter la bioéquivalence ont été utilisés, à savoir l'IC à 90 % des rapports des paramètres pharmacocinétiques (l'ASC ou aire sous la courbe et Cmax), doit rester dans les limites admises (80,00 à 125,00).

Le demandeur a présenté plusieurs références issues de la littérature afin de justifier la variabilité pharmacocinétique du pantoprazole.

Selon *Coupe A.J. et al. (1991)*, les aliments pourraient retarder la vidange gastrique de 10 à 11 heures et par conséquent avoir une influence sur le moment de l'absorption des médicaments administrés par voie orale.

Le pantoprazole est également connu pour présenter chez certains sujets une absorption retardée et une variabilité pharmacocinétique accrue lorsqu'il est pris avec un repas, bien qu'il soit généralement admis que l'ampleur de l'absorption (ASC) n'est pas affectée (*Radhofer-Welte, 1999, et Fitton et Wiseman et 1996 Andersson*). De plus, dans son résumé relatif à l'approbation du médicament d'origine, le Protonix 20 mg et le Protonix 40 mg, la FDA a signalé une augmentation du T max de 1 à 4 heures à jeun à 5 à 12 heures (attribuée à une absorption retardée en présence d'aliments) [*US FDA Summary of Approval Protonix 20 mg and Protonix 40 mg*].

Il a été montré que, chez certains patients, l'effet de tels retards de l'absorption du pantoprazole en termes d'efficacité du médicament est pertinent pour l'ASC, mais pas pour le Cmax puisque l'ASC est en corrélation avec le degré de suppression de la sécrétion acide [*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*].

Cette modification cinétique est fréquente avec le pantoprazole, et constitue la base de la raison pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit pour les produits contenant du pantoprazole dans l'Union européenne stipule: «*Avaler entier avec un peu d'eau avant un repas*».

Programme d'échantillonnage

Les lignes directrices européennes fixent des critères pour la conception des études de biodisponibilité et de bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98). En tant que tel, le programme d'échantillonnage prévu doit fournir une estimation appropriée du C_{max} et couvrir suffisamment la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps pour obtenir une estimation fiable du taux d'absorption.

Tel est en général le cas si l'ASC dérivée des mesures représente au moins 80 % de l'ASC extrapolée à l'infini. Si une estimation précise de la demi-vie terminale est nécessaire, celle-ci doit être obtenue en collectant au moins trois ou quatre échantillons pendant la phase terminale log-linéaire.

En se fondant sur une demi-vie d'élimination terminale d'approximativement 1 heure, une durée égale à trois fois la demi-vie était considérée comme suffisante pour couvrir l'élimination de 83% du médicament et une durée égale à cinq fois la demi-vie pour une élimination pratiquement complète. Une période de 15 heures était par conséquent considérée comme appropriée pour la quantification d'au moins 80 % de l'ASC totale, comme recommandé dans les lignes directrices.

Le demandeur a déterminé le programme d'échantillonnage de l'étude réalisée en tenant compte des informations générales fournies par les références publiées disponibles qui soutenaient en général une plage de temps pour la vidange gastrique comprise entre moins d'une heure et environ 5 heures en fonction des consommations variables de nourriture.

Compte tenu des principaux résultats de l'analyse, la probabilité d'une bioéquivalence a été évaluée par le demandeur et était inférieure à 1 % pour le C_{max} et 0,02 % pour l'AUC_{last}.

Le CHMP a conclu, sur la base des résultats de l'étude, qu'une différence du mécanisme pharmacocinétique pour le médicament test et le médicament d'origine est extrêmement improbable compte tenu de la démonstration claire de la bioéquivalence dans l'analyse principale et dans l'analyse secondaire (analyse complète avec des valeurs mesurables).

Étude pharmacocinétique confirmatoire (code de l'étude: 2009-2106)

Le demandeur a présenté les résultats d'une étude confirmatoire supplémentaire effectuée non à jeun, avec un dernier point d'échantillonnage à 30 heures. L'objectif de cette étude était de tester l'effet des aliments sur les cinétiques des deux formulations de pantoprazole et leur stabilité/dégradation, l'absence de chasse de la dose et d'exclure toute différence de formulation.

L'étude a été effectuée dans des conditions non à jeun et un petit déjeuner à forte teneur lipidique et calorique a été servi 30 minutes avant l'administration du médicament. Les échantillons ont immédiatement été conservés à -25°C et transférés aux services analytiques. La phase de *wash-out* était de 7 jours.

Le CHMP a estimé que le délai entre la prise de médicament et le repas (30 minutes) était suffisamment court. Les temps d'échantillonnage ont été prolongés à la fin de la période d'observation, ce qui semblait tenir compte des faiblesses de l'étude précédente. La période d'observation de 30 heures dépassait les exigences minimales pour les études portant sur le pantoprazole, qui sont de 24 heures. La phase de *wash-out* était suffisamment longue si l'on considère la courte durée de vie du composé.

Le CHMP a conclu que la conception globale de l'étude était acceptable.

Comme différents lots ont été utilisés dans les études de bioéquivalence antérieures et dans l'étude confirmatoire, le demandeur a présenté des études de dissolution comparatives à pH 6 et 6,8 pour ces différents lots. Des valeurs de dissolution similaires ont été observées à ces deux pH.

Population étudiée

Le demandeur a présenté la population recrutée pour l'étude confirmatoire. Les critères habituels d'inclusion et d'exclusion pour les études menées chez des volontaires sains ont été appliqués afin d'exclure les sujets atteints d'une maladie pertinente.

Le CHMP a admis que les critères d'in- et d'exclusion, comme les sujets inclus, le nombre et le type d'écarts au protocole étaient considérés comme acceptable.

Méthodes analytiques – études à jeun et non à jeun

La documentation des méthodes analytiques comprenait un rapport analytique et un rapport de revalidation. Le CHMP a estimé que la documentation analytique globale était satisfaisante, mais a néanmoins signalé que le problème de la stabilité à long terme constitue une objection majeure et a prié le demandeur de soumettre des données de stabilité au long cours dans sa réponse à la liste de questions en suspens adoptée.

Variables pharmacocinétiques

L'analyse primaire a été effectuée sur l'AUClast et le Cmax, après transformation logarithmique des ratios et en utilisant des intervalles de confiance (IC) de 90 %. Les critères classiques pour l'acceptation de la bioéquivalence ont été utilisés, à savoir l'IC à 90 % des rapports des paramètres pharmacocinétiques (l'ASC ou aire sous la courbe et Cmax), doit rester dans les limites admises (80,00 à 125,00).

Le rapport moyen « test sur référence » calculé était de 85,6 avec un intervalle de confiance de 90 %, soit compris entre 77,6 et 95,6 %. Le demandeur a signalé que dans des situations définies, comme pour le pantoprazole, des intervalles plus larges (75 à 133 %) pour le Cmax pourraient être acceptables « *si cela est justifié, en particulier par souci de sécurité et d'efficacité pour des patients passant d'une formulation à l'autre* ». L'intervalle plus large (75 à 133 %) pour accepter la bioéquivalence est considéré comme justifié, puisque le pantoprazole s'est avéré extrêmement variable dans des conditions non à jeun.

Le demandeur a justifié les **pharmacocinétiques extrêmement variables** du pantoprazole, après une prise de nourriture, en se référant au système de classification biopharmaceutique (BCS). D'après celui-ci, le pantoprazole est classé à titre provisoire en tant que produit à faible perméabilité et fortement soluble correspondant à la classe III du système de classification biopharmaceutique (BCS). *Fleisher et al, 1996 et de Campos et al. 2007* ont mentionné que les médicaments appartenant à la classe III présentent une disposition pharmacocinétique très variable lorsqu'ils sont pris avec un repas en raison d'une réduction de l'absorption par de simples barrières physiques. Il a été démontré chez des patients individuels que l'ASC, mais non le Cmax, est lié au degré de suppression des sécrétions acides, et est connue pour être en corrélation avec le traitement des maladies associées aux sécrétions acides, et qu'il n'existe aucune association temporelle entre le pic de concentration plasmatique et la suppression maximale des sécrétions acides induites par les inhibiteurs de la pompe à protons [*Hatlebakk, 1996*].

Le CHMP a noté que l'accroissement de l'intervalle de confiance stipulé pour le Cmax n'était pas défini de manière prospective dans le protocole d'étude. Les paramètres déterminés, les méthodes utilisées pour l'analyse et les critères de succès semblent être standards et sont considérés comme acceptables; le CHMP a toutefois prié le demandeur de clarifier la démonstration insuffisante de la bioéquivalence en ce qui concerne le paramètre Cmax dans le rapport d'étude.

Le demandeur a répondu qu'une exigence moins stricte pourrait s'appliquer au pantoprazole et a soumis un rapport sur la pertinence clinique attendue de l'absorption retardée du pantoprazole observée dans l'étude 2009-2106. Dans sa première partie, le rapport de l'expert expose les faits fondamentaux concernant la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du pantoprazole: les propriétés du pantoprazole connues auparavant, à savoir une biodisponibilité de 77%, un retard d'absorption modeste seulement, une variabilité accrue, mais un taux et une importance de l'absorption non modifiés lors de l'administration avec des aliments. Le rapport de l'expert mentionne ensuite deux nouvelles études (De Campos DR et al: Drug Res 2007; Filipe A et al. Drug Res 2008; et Mendes Drug Res 2008) qui révélaient que l'administration de pantoprazole avec des aliments est susceptible de provoquer une diminution du Cmax et de l'ASC et de retarder l'absorption de manière notable.

L'expert cite les résultats de l'étude 2009-2106 et conclut qu'il n'y a pas d'effet de chasse de la dose (dumping), qu'un retard du début de l'effet antisécrétoire qui correspond à la première dose a été observé, et que les doses ultérieures ont un effet mineur sur la suppression des sécrétions acides. Le CHMP a noté que la différence de Cmax entre le produit test et le médicament d'origine n'a pas de signification clinique. Le CHMP a conclu que les deux formulations sont équivalentes et sont équivalentes sur le plan thérapeutique et qu'il n'y a pas de risque pour la gestion clinique des patients.

Résultats concernant la sécurité

Au cours de l'étude, 80 événements indésirables ont été signalés. Ils étaient tous d'une gravité légère, certains ont en fin de compte été associés au médicament faisant l'objet de l'étude. Pour 11 sujets en tout, des anomalies ont été relevées lors des examens de laboratoire effectués après l'étude. Elles ont toutes, sauf une, été classées comme sans signification clinique ou résolues après le suivi mené par le demandeur. Aucun décès n'a été signalé et aucun événement indésirable sérieux ou significatif n'a été noté au cours de l'étude. Le CHMP a conclu qu'aucune inquiétude en matière de sécurité ne peut être déduite des données soumises.

Absence de différence de la formulation

Présentation de l'étude - PAN-2006-006, interaction avec des aliments

Le demandeur a présenté l'analyse principale des échantillons de plasma en excluant les valeurs extrêmes dans l'étude PAN-2006/006 ainsi que l'analyse de l'échantillon entier incluant tous les cas. De plus, les données relatives à la gastro-résistance *in vitro* et à la dissolution *in vitro* présentées et discutées dans cette réponse étaient la conclusion d'une bioéquivalence.

Analyse principale

L'analyse statistique menée conformément aux critères prédéfinis fixés dans le protocole était présentée en tant qu'analyse principale. Pour procéder à l'analyse principale, les données concernant les volontaires considérées comme extrêmes ont été exclues de la série de données incluse dans l'analyse. Aucune extrapolation ou imputation n'a été utilisée dans l'analyse statistique.

Analyse secondaire

L'analyse statistique effectuée avec la totalité des données évaluables pour tous les volontaires a été présentée en tant qu'étude secondaire. Toutes les données disponibles étaient incluses sans aucune imputation ou extrapolation.

Le CHMP a pris connaissance de l'analyse de l'échantillon entier incluant tous les cas et conclut que les deux formulations étudiées peuvent être considérées comme bioéquivalentes.

Étude confirmatoire sur les interactions avec les aliments -2009-2106

Dans cette étude, l'ASC satisfaisait à l'intervalle requis d'acceptation de la bioéquivalence (80 à 125). Pour le Cmax, l'intervalle de confiance est de 77,6 à 95,6%, ce qui est légèrement inférieur à l'intervalle d'acceptation de la bioéquivalence (80 à 125) mais la variabilité intra-individuelle (protocole à 2 périodes 2 séquences) est supérieure à 30% (36%), ce qui est similaire aux données mentionnées dans la littérature pour le pantoprazole.

Le CHMP, considérant les données mentionnées, a conclu qu'il n'y avait pas de différence de formulation ayant une signification clinique quelconque.

Le CHMP a également adopté une liste de questions en suspens priant le demandeur de clarifier encore les questions non résolues.

Préoccupation majeure - Liste de questions en suspens - Q1: Le demandeur a été prié de soumettre la documentation concernant la stabilité à long terme du plasma congelé afin de fournir toutes les informations concernant l'exactitude des évaluations de laboratoire.

Le demandeur a soumis une validation supplémentaire. Celle-ci inclut les données demandées sur la stabilité à long terme des échantillons de plasma humain ainsi que les données concernant la stabilité à long terme des solutions mères (749 jours à -25°C) et la stabilité de l'échantillonneur automatique (122,5 heures à 5°C). Tous les tests ont donné des résultats satisfaisants avec de faibles écarts seulement. Pour la stabilité à long terme, une réduction de la teneur en pantoprazole de 6 à 8% de la teneur nominale a été observée, ce qui était considéré comme acceptable.

Les résultats détaillés des données de stabilité à long terme des échantillons humains ont été donnés.

Le CHMP a considéré que le demandeur a fourni la réponse demandée et soumis les données, ainsi que des informations complémentaires concernant la stabilité du pantoprazole dans différentes conditions. Tous les tests ont donné des résultats acceptables. Le CHMP a considéré que cette question était résolue.

Autres préoccupations - Liste de questions en suspens – Q1: Le demandeur a été prié de clarifier l'origine et le nom du produit de référence utilisé dans la nouvelle étude de bioéquivalence.

Le demandeur a déclaré que le produit de référence utilisé dans toutes les études de bioéquivalence réalisées était le Pantecta, commercialisé en Espagne. Le fabricant était Altana pour les études Pan 2006/006 et Pan 2006/007, et Nycomed pour l'étude 2009-2106. Le changement de nom était dû au rachat de la société. La notice pour le patient du produit de référence a également été fournie.

Le CHMP a estimé que la réponse du demandeur était acceptable. Les informations sur le médicament d'origine ont été clarifiées dans une mesure satisfaisante.

Liste de questions en suspens – Q2: Le demandeur a été prié de préciser la taille du lot utilisé pour la nouvelle étude de bioéquivalence du produit test.

Le demandeur a répondu à cette question dans sa réponse au point précédent. De surcroît, un certificat analytique complet (du produit test et du médicament de référence) a été fourni, tous les résultats étant conformes aux spécifications.

Le CHMP a estimé que cette question était résolue.

Liste de questions en suspens - Q3: Le demandeur a été prié de soumettre des évaluations pharmacocinétiques supplémentaires pour les produits tests et de référence pour la nouvelle étude de bioéquivalence, comme les temps de décalage et le % de l'ASC extrapolée.

Le demandeur a fourni l'évaluation des temps de décalage et le % de l'ASC extrapolée. De plus, des informations pharmacocinétiques sur les paramètres de l'étude 2009-2106 ont été fournies. Le demandeur a montré que le nombre de patients présentant une augmentation du % de l'ASC extrapolée était très faible et que la variabilité des deux paramètres d'intérêt était très élevée.

Le CHMP a conclu que l'évaluation du pourcentage de l'ASC extrapolée révélait des périodes d'échantillonnage/temps d'échantillonnage tout à fait appropriés. L'évaluation du temps de décalage faisait apparaître des différences concernant le retard d'absorption du pantoprazole à partir des deux préparations négligeables sur le plan clinique.

En conclusion, ces deux résultats ont été considérés comme absolument acceptables.

MOTIFS DE L'AVIS POSITIF

Considérant que,

le CHMP a jugé satisfaisantes les justifications relatives à la conception des études, en ce qui concerne:

- le programme d'échantillonnage,
- la prédéfinition des valeurs extrêmes,
- les résultats de l'étude confirmatoire, les tests de dissolution et le résultat de la stabilité à long terme du plasma congelé,

Le CHMP estime que la bioéquivalence entre le produit test et le produit d'origine a également été démontrée dans des conditions non à jeun;

le CHMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché dans les conditions définies à l'annexe IV. Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides sont les versions finales adoptées durant la procédure du groupe de coordination, comme mentionné dans l'annexe III pour Pantoprazole Bluefish et dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales obtenues au cours de la procédure du groupe de coordination.

ANNEXE IV

CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CONDITIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ET À L'EFFICACITÉ DE D'UTILISATION DU MÉDICAMENT

Le demandeur s'est engagé à mettre à jour le résumé des caractéristiques du produit et la notice conformément à l'issue de la procédure d'harmonisation du RCP en cours selon l'article 30 de la directive 2001/83/CE avec le médicament de référence Protium et les dénominations associées.