

**ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, DO REQUERENTE NOS ESTADOS-MEMBROS**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Requerente</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suécia	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg e 40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral
Dinamarca	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suécia	Pantoprazole Bluefish	20 mg e 40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral
Finlândia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suécia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero- tabletter	20 mg e 40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral
França	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suécia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg e 40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral
Alemanha	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suécia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg e 40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral
Hungria	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suécia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv- ellenálló tableta	20 mg e 40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral
Irlanda	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suécia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro-resistant tablet	20 mg e 40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral
Itália	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suécia	Pantoprazolo Bluefish	20 mg e 40 mg	Comprimido gastroresistente	Via oral

<b><u>Estado-Membro UE/EEE</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Países Baixos	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suécia	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg e 40 mg	Comprimido gastrorresistente	Via oral
Noruega	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suécia	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg e 40 mg	Comprimido gastrorresistente	Via oral
Polónia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suécia	Pantoprazole Bluefish	20 mg e 40 mg	Comprimido gastrorresistente	Via oral
Portugal	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suécia	Pantoprazole Bluefish	20 mg e 40 mg	Comprimido gastrorresistente	Via oral
Espanha	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suécia	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro- resistentes	20 mg e 40 mg	Comprimido gastrorresistente	Via oral
Suécia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Suécia	Pantoprazole Bluefish	20 mg e 40 mg	Comprimido gastrorresistente	Via oral

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA O PARECER POSITIVO**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE PANTOPRAZOLE BLUEFISH E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

O pantoprazol é um inibidor da bomba de prótons (IBP), indicado para o tratamento de doenças gastrointestinais associadas a hiper-secreção ácida, como úlcera gástrica e duodenal, esofagite de refluxo (tratamento e prevenção de recaídas), tratamento da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) não erosiva, prevenção de úlceras relacionadas com medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINE), síndrome de Zollinger-Ellison e erradicação de *H. pylori*.

O Estado-Membro de Referência (EMR) no âmbito do pedido de procedimento descentralizado para o Pantoprazole Bluefish foi o Reino Unido e os Estados-Membros Envolvidos (EME) foram: a Alemanha, a Eslováquia, a Polónia e a República Checa. O medicamento originador usado nos estudos de bioequivalência foi o Pantecta 40 mg, desenvolvido pela Altana Pharma AG, Espanha.

Durante o Procedimento Descentralizado (PD), um EME levantou objecções importantes em relação à bioequivalência com o medicamento originador em condições de ingestão de alimentos. A seguinte preocupação relativa à existência de um Potencial Risco Grave para a Saúde Pública (PRGSP) foi, por conseguinte, remetida para o CHMP: o estudo PAN 2006/006 (bioequivalência em condições de ingestão de alimentos) não avaliou adequadamente as propriedades da formulação de teste em relação à ingestão de uma refeição e, por esse motivo, não foi suficientemente excluída a possibilidade de existir uma diferença ao nível da formulação entre o medicamento de teste e o medicamento de referência. A concepção deste estudo foi considerada inadequada no que respeita aos seguintes aspectos:

- Tempos de amostragem (deveriam ter sido de pelo menos 24 h)
- Especificações do protocolo relativas aos valores extremos e subsequente exclusão destes valores.

O CHMP remeteu uma LdP e uma LdQP adicional ao Requerente sobre questões referentes à bioequivalência com o medicamento originador em condições de ingestão de alimentos.

O CHMP, na LdP adoptada, solicitou ao Requerente que discutisse o desenho e os resultados do estudo de bioequivalência em condições de ingestão de alimentos, em relação aos seguintes aspectos-chave:

- A justificação para o desenho do estudo, em particular o esquema de amostragem de 15 h e a justificação para a predefinição dos valores extremos com base no atraso, bem caracterizado e previsto, da absorção do pantoprazol na presença de alimentos numa pequena proporção dos indivíduos – a qual deve ser discutida tendo em conta as normas orientadoras actuais e em relação à capacidade dos dados possíveis de avaliar poderem excluir uma diferença ao nível da formulação em condições de ingestão de alimentos.
- Os resultados das análises dos dados obtidos no estudo e as razões pelas quais o requerente considera que esses resultados excluem uma diferença ao nível da formulação em condições de ingestão de alimentos.
- Os resultados dos testes de dissolução adicionais, concebidos para simular o ambiente gástrico em condições de ingestão de alimentos, e a fundamentação adicional fornecida por estes dados, juntamente com a discussão da possível relevância/aplicabilidade clínica.

Dada a sobreposição existente entre as duas primeiras partes da pergunta [(i) e (ii)], o Requerente apresentou uma resposta conjunta para (i) e (ii). A resposta à terceira parte (iii) foi apresentada separadamente. Na sua resposta, o Requerente incluiu também os resultados do estudo de bioequivalência de confirmação (2009-2106), com um período de amostragem até 30 horas.

A base do pedido relativo ao Pantoprazole Bluefish consiste na determinação da bioequivalência entre a formulação genérica proposta e o medicamento originador (Pantecta 40 mg da Altana Pharma AG, Espanha). A Bluefish Pharmaceuticals AB submeteu dois estudos de bioequivalência que compararam a formulação de 40 mg proposta com o medicamento de referência, o Pantecta 40 mg comprimidos gastrorresistentes; um dos estudos foi realizado em condições de jejum [PAN-2006/007] e, o outro, em condições de ingestão de alimentos [PAN-2006/006].

O Requerente considerou que a concepção destes dois estudos de bioequivalência teve em consideração os requisitos das normas orientadoras actuais referentes à bioequivalência (CPMP/EWP/QWP/1401/98), as características farmacocinéticas conhecidas do pantoprazol e as instruções de administração, conforme se

encontram definidas no RCM (“engolir inteiro com água antes de uma refeição”). Considerou-se que as conclusões do estudo de interação com alimentos, juntamente com a demonstração da bioequivalência em estado de jejum (o método recomendado de administração) e com o conjunto extenso de dados relativos à dissolução *in vitro* (concebida para simular o ambiente gástrico após a ingestão de alimentos) excluem adequadamente uma diferença ao nível da formulação, em termos da integridade do revestimento entérico e do risco de libertação rápida e prematura do fármaco.

### Estudos de Bioequivalência Iniciais

O Requerente apresentou os resultados de dois estudos de bioequivalência com uma dose única oral de 40 mg, em voluntários saudáveis: **PAN-2006/007** (estudo em condições de jejum), **PAN-2006/006** (estudo em condições de ingestão de alimentos). Estes estudos consistiram em: estudos de bioequivalência cruzados, abertos e com uma sequência de tratamento aleatorizada, realizados em voluntários saudáveis; tiveram em conta as normas orientadoras actuais e as características farmacológicas do pantoprazol, o T-max prolongado, o aumento da variabilidade (especialmente no caso da Cmax) e a semi-vida inalterada em condições de ingestão de alimentos.

No estudo de interação com a ingestão de alimentos, o protocolo estabelece critérios para os valores extremos que se baseiam nos dados do estudo piloto que definem as exclusões possíveis com base no seguinte:

- A taxa de casos da formulação de teste que apresentam valores extremos não deve ser superior à referência + 20 % (arredondado ao número inteiro mais próximo).
- Um caso será considerado como um valor extremo se pelo menos se verificar uma das seguintes condições:
  - Observa-se uma ausência completa ou quase completa de absorção do fármaco (a AUClast é inferior a 10 % dos valores médios da respectiva formulação).
  - Se o valor de T-max for >12 h

O Requerente mostrou que a “predefinição” dos valores extremos era consistente com as normas orientadoras actuais para o estudo da bioequivalência (CPMP/EWP/QWP/1401/98 e em EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

Previu-se que os valores extremos ocorreriam em ambos os grupos (grupos de teste e do medicamento originador), no estudo em condições de ingestão de alimentos.

O CHMP notou que os resultados eram coerentes com a informação publicada disponível sobre a interação da ingestão de alimentos com formulações de pantoprazol, que descreve um potencial atraso da absorção e um aumento da variabilidade.

### Métodos Analíticos e Variáveis Farmacocinéticas

O Requerente submeteu relatórios analíticos referentes aos estudos. Utilizaram-se os critérios-padrão de bioequivalência, i.e. o IC de 90 % para os índices AUC e Cmax deverá situar-se no intervalo aceite compreendido entre 80,00 e 125,00.

O Requerente apresentou várias referências da literatura para justificar a variabilidade farmacocinética do pantoprazol.

De acordo com *Coupe A.J. et al. (1991)* os alimentos podem retardar o esvaziamento gástrico até 10 a 11 horas e podem, assim, influenciar o momento em que ocorre a absorção de fármacos administrados oralmente. Também se sabe que, em alguns indivíduos, o pantoprazol apresenta um atraso da absorção e um aumento da variabilidade farmacocinética quando é ingerido com alimentos, embora geralmente se considere que o nível de absorção (AUC) não é afectado (*Radhofer-Welte, 1999, e Fitton e Wiseman e 1996 Andersson*). Além disso, a FDA relatou um aumento do T-max de 1 a 4 horas em condições de jejum para 5 a 12 horas (atribuído ao atraso na absorção na presença de alimento) no seu Resumo de aprovação do medicamento originador, Protonix 20 mg e Protonix 40 mg (*US FDA Summary of Approval Protonix 20 mg and Protonix 40 mg*).

Foi demonstrado que o efeito desses atrasos da absorção do pantoprazol a nível da eficácia do fármaco, em doentes individuais, é relevante para a AUC, mas não para a Cmax, uma vez que a AUC está correlacionada com o nível de supressão ácida (*Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997*).

Esta alteração cinética ocorre frequentemente com o pantoprazol e é a razão porque nos Resumos das Características do Medicamento relativos a medicamentos que contêm pantoprazol na UE se pode ler: *“Engolir inteiro com água antes de uma refeição”*.

### **Esquema de Amostragem**

As Normas Orientadoras Europeias estabelecem os critérios para o desenho de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Como tal, o esquema de amostragem planeado deverá proporcionar uma estimativa adequada da C<sub>max</sub> e deverá abranger a curva temporal da concentração plasmática durante um período suficiente para a elaboração de uma estimativa fiável da extensão da absorção.

Em geral, isto consegue-se quando o valor de AUC derivado das medições corresponde a pelo menos 80 % do valor de AUC extrapolado ao infinito. Se for necessário uma estimativa fiável da semi-vida terminal, esta deverá ser obtida através da recolha de pelo menos três a quatro amostras durante a fase log-linear terminal. Com base numa semi-vida de eliminação terminal de aproximadamente 1 hora, considerou-se que um valor três vezes superior à semi-vida era suficiente para garantir a eliminação de 83 % do fármaco, e que um valor cinco vezes superior à semi-vida garantia uma eliminação quase completa. Por conseguinte, um período de 15 horas foi considerado adequado para a quantificação de pelo menos 80 % da AUC total, conforme recomendado pelas normas orientadoras.

O Requerente estabeleceu o esquema de amostragem no estudo realizado tendo em conta a informação geral que se encontra nas referências publicadas disponíveis que, de um modo geral, fundamenta um intervalo de tempo de esvaziamento gástrico compreendido entre menos de 1 hora e aproximadamente 5 horas, em casos que apresentavam níveis variáveis de ingestão de alimentos.

Considerando os resultados da análise principal, a probabilidade de não existência de bioequivalência foi avaliada pelo Requerente e o resultado obtido foi inferior a 1 % para a C<sub>max</sub> e 0,02 % para a AUC<sub>last</sub>. Com base nos resultados do estudo, o CHMP concluiu que é extremamente improvável que exista uma diferença a nível do mecanismo farmacocinético entre o medicamento de teste e o medicamento originador, tendo em conta a demonstração clara de bioequivalência na análise principal e secundária (análise completa com valores mensuráveis).

### **Estudo Farmacocinético de Confirmação (código do estudo: 2009-2106)**

O Requerente apresentou os resultados de um estudo adicional de confirmação realizado em condições de ingestão de alimentos, com um ponto final de amostragem de 30 horas. O objectivo deste estudo consistia em testar o efeito dos alimentos na cinética das duas formulações de pantoprazol e na sua estabilidade/degradação, a ausência de libertação rápida e prematura do fármaco e excluir a existência de diferenças ao nível da formulação.

O estudo foi realizado em condições de ingestão de alimentos e foi servido um pequeno-almoço com um teor elevado de gorduras e calorias 30 minutos antes da administração do fármaco. As amostras foram armazenadas imediatamente a -25 °C e foram transferidas para as instalações de análise. A fase de eliminação teve uma duração de 7 dias.

O CHMP considerou que a administração do fármaco após o pequeno-almoço (30 minutos) foi suficientemente curta. Os tempos de amostragem foram ampliados no final do período de observação, o que pareceu ter em consideração os pontos fracos do estudo anterior. O período de observação de 30 horas ultrapassou o requisito mínimo para estudos com pantoprazol, que se considera ser de 24 horas. A fase de eliminação foi suficientemente longa, tendo em conta a semi-vida curta do composto.

O CHMP concluiu que a concepção global do estudo era aceitável.

Como foram utilizados lotes diferentes nos estudos de bioequivalência anteriores e no estudo de confirmação, o Requerente apresentou estudos de dissolução comparativos a pH 6 e 6,8 relativamente a estes diferentes lotes. Ficou provado que, para estes dois valores de pH, as dissoluções eram semelhantes.

### **População estudada**

O Requerente apresentou a população recrutada para o estudo de confirmação. Foram aplicados os critérios de inclusão e de exclusão habitualmente utilizados em estudos com voluntários saudáveis para excluir os indivíduos com doenças relevantes.

O CHMP reconheceu que os critérios de inclusão e de exclusão, assim como os indivíduos incluídos, o número e o tipo de desvios ao protocolo foram considerados aceitáveis.

### **Métodos analíticos – estudos em condições de jejum e de ingestão de alimentos**

A documentação dos métodos analíticos incluía um Relatório analítico e um Relatório de revalidação. O CHMP considerou que a documentação analítica global era satisfatória. Porém, lembrou a questão da estabilidade a longo prazo como uma objecção importante e solicitou ao Requerente que submetesse dados referentes à estabilidade a longo prazo em resposta à LdQP adoptada.

### **Variáveis Farmacocinéticas**

A análise principal foi realizada em relação aos valores AUC<sub>last</sub> e C<sub>max</sub>, através de índices sujeitos a transformação logarítmica e intervalos de confiança (IC) de 90 %. Utilizaram-se os critérios-padrão de bioequivalência, i.e. o IC de 90 % para os índices AUC e C<sub>max</sub> deverá situar-se no intervalo aceite compreendido entre 0,80 e 1,25.

A razão média “teste sobre referência” foi calculada como 85,6 com intervalos de confiança de 90 % compreendidos entre 77,6 e 95,6 %. O Requerente salientou que, em situações específicas, como no caso do pantoprazol, poderão ser aceitáveis intervalos maiores (75 a 133 %) para a C<sub>max</sub> “*caso se justifique, abordando em particular quaisquer preocupações relativas à segurança ou eficácia em doentes que mudem de formulação*”. Considera-se que o alargamento do intervalo de aceitação (75 % a 133 %) para a bioequivalência é justificado, uma vez que se observa que o pantoprazol é extremamente variável em condições de ingestão de alimentos.

O Requerente justificou a **farmacocinética extremamente variável** do pantoprazol, após a administração de alimentos, referindo-se ao sistema de classificação biofarmacêutica (BCS). De acordo com o BCS, o pantoprazol é classificado como um fármaco provisório da classe III do BCS, i.e. um fármaco de elevada solubilidade e baixa permeabilidade. *Fleisher et al, 1996 e de Campos et al. 2007*, referiram que os fármacos da classe III do BCS apresentam uma disposição farmacocinética extremamente variável quando tomados com uma refeição, devido à redução da absorção que resulta de simples barreiras físicas. Demonstrou-se em doentes individuais que a AUC, mas não a C<sub>max</sub>, está correlacionada com o grau de supressão ácida, que se sabe estar correlacionado com a cura de doenças relacionadas com a acidez, e que não existe uma associação temporal entre a concentração plasmática máxima e a supressão ácida máxima provocada pelos inibidores da bomba de prótons [*Hatlebakk, 1996*].

O CHMP notou que a expansão do intervalo de confiança estabelecido para a C<sub>max</sub> não foi definida prospectivamente no protocolo do estudo. Os parâmetros determinados, os métodos usados para a análise, e os critérios de sucesso parecem estar de acordo com o padrão e são considerados aceitáveis. Porém, o CHMP solicitou ao Requerente que clarificasse a não demonstração de bioequivalência em relação ao parâmetro C<sub>max</sub> no relatório do estudo.

O Requerente respondeu que, relativamente ao pantoprazol, talvez fosse aplicável um requisito menos estrito e submeteu um relatório sobre a relevância clínica prevista para o atraso da absorção do pantoprazol observado no estudo 2009-2106. O relatório especializado apresenta, na primeira parte, os factos básicos sobre a farmacocinética e farmacodinâmica do pantoprazol: as propriedades previamente conhecidas do pantoprazol que consistem numa biodisponibilidade de 77 %, apenas um atraso ligeiro da absorção, um aumento da variabilidade, mas uma taxa e nível de absorção inalterados quando tomado com alimentos. Em seguida, o especialista referiu dois estudos mais recentes (De Campos DR et al: Drug Res 2007; Filipe A et al. Drug Res 2008; e Mendes Drug Res 2008) que revelaram que a administração do pantoprazol com alimentos pode provocar reduções da C<sub>max</sub> e AUC e atrasar de forma acentuada a absorção.

O especialista remeteu para os resultados do estudo 2009-2106 e concluiu que não existia um efeito de liberação rápida e prematura do fármaco, que foi observado um início retardado do efeito anti-secretório na sequência da primeira dose, e que as doses subsequentes tiveram um efeito menor a nível da supressão ácida. O CHMP notou que a diferença entre o medicamento de teste e o medicamento originador no que respeita à Cmax não tem significância clínica. O CHMP concluiu que ambas as formulações são equivalentes e que são terapeuticamente equivalentes, bem como que não existe qualquer risco para a gestão clínica dos doentes.

### **Resultados de segurança**

Durante o estudo, foram notificados 80 eventos adversos. Todos os eventos foram de gravidade ligeira e alguns estarão eventualmente relacionados com o medicamento do estudo. Ocorreram anomalias laboratoriais nas avaliações realizadas em laboratório após o estudo relativamente a um total de 11 indivíduos. Todas, excepto uma, foram classificadas como clinicamente não significativas ou foram resolvidas após o acompanhamento realizado pelo Requerente. Não se registaram mortes, nem outros eventos adversos significativos ou graves ao longo do estudo.

Com base nos dados submetidos, o CHMP concluiu que não se justificavam preocupações a nível da segurança.

### **Ausência de uma Diferença ao nível da Formulação**

#### *Introdução ao Estudo – PAN-2006-006, Interação com Alimentos*

O Requerente apresentou a análise principal das amostras de plasma, excluindo os valores extremos, do estudo PAN-2006/006 e também a análise de todas as amostras, incluindo todos os casos. Além disso, a gastro-resistência *in vitro* e os dados da dissolução *in vitro* apresentados e discutidos nesta resposta apoiam a conclusão de que existe bioequivalência.

#### *Análise Principal*

A análise estatística realizada de acordo com os critérios predefinidos estabelecidos no protocolo foi apresentada como a análise principal. Para a realização da análise principal, os dados correspondentes aos voluntários que foram identificados como valores extremos foram excluídos do conjunto de dados incluído na análise. Na análise estatística não foi utilizada qualquer extrapolação ou imputação.

#### *Análise Secundária*

A análise estatística realizada com todos os dados avaliáveis, relativamente a todos os voluntários, foi apresentada como a análise secundária. Todos os dados disponíveis foram incluídos sem qualquer imputação ou extrapolação.

O CHMP reconheceu a análise de todas as amostras, incluindo todos os casos, e concluiu que ambas as formulações estudadas podem ser consideradas bioequivalentes.

#### *Estudo de Confirmação sobre a Interação com Alimentos – 2009-2106*

Neste estudo, a AUC satisfaz o intervalo de aceitação necessário para a bioequivalência (80 a 125). Para a Cmax, o intervalo de confiança situa-se entre 77,6 e 95,6 %, o que é ligeiramente inferior ao intervalo de aceitação (80 a 125), mas a variabilidade intra-individual (um desenho com 2 períodos e 2 sequências) é superior a 30 % (36 %), um valor semelhante aos dados relatados na literatura relativamente ao pantoprazol. Considerando os dados notificados, o CHMP concluiu que não existia qualquer diferença ao nível da formulação que tivesse alguma relevância clínica.

O CHMP adoptou também uma LdQP, solicitando ao Requerente que clarificasse de forma mais detalhada as questões pendentes.

**Preocupação importante – LdQP – Q1:** Solicitou-se ao Requerente que submetesse a documentação referente à estabilidade a longo prazo do plasma congelado para documentar de forma completa a exactidão das avaliações laboratoriais.

O Requerente submeteu um estudo adicional de validação. Esse estudo incluía os dados solicitados referentes à estabilidade a longo prazo das amostras de plasma humano, bem como os dados sobre a estabilidade a longo prazo das soluções-mãe (749 dias a -25 °C) e a estabilidade do auto-amostrador (122,5 horas a 5 °C). Foram obtidos resultados satisfatórios em todos os testes, registrando-se apenas pequenos desvios. Em relação à estabilidade a longo prazo, observou-se uma redução do conteúdo de pantoprazol correspondente a entre 6 e 8 % do conteúdo nominal, o que foi considerado aceitável.

Foram apresentados os resultados detalhados dos dados referentes à estabilidade a longo prazo das amostras humanas.

O CHMP considerou que o Requerente cumpriu a resposta solicitada e submeteu os dados, juntamente com dados adicionais, referentes à estabilidade do pantoprazol em diferentes condições. Em todos os testes se obtiveram resultados aceitáveis. O CHMP considerou esta questão como resolvida.

**Outras preocupações LdQP – Q1:** Solicitou-se ao Requerente que clarificasse a origem e o nome do medicamento de referência utilizado no novo estudo de bioequivalência.

O Requerente informou que o medicamento de referência usado em todos os estudos de bioequivalência foi o Pantecta, comercializado em Espanha. O fabricante foi a Altana para os estudos Pan 2006/006 e Pan 2006/007, e a Nycomed para o estudo 2009-2106. A alteração do nome deveu-se à aquisição da empresa. Também foi fornecido o folheto informativo do medicamento de referência.

O CHMP considerou que a resposta do Requerente foi aceitável. A informação sobre o medicamento originador foi clarificada de forma satisfatória.

**LdQP–Q2:** Solicitou-se ao Requerente que comunicasse qual o tamanho do lote usado no novo estudo de bioequivalência do medicamento de teste.

A resposta do Requerente cumpriu o que fora solicitado. Além disso, foi fornecido um certificado analítico completo (relativo ao medicamento de teste e de referência) com todos os resultados em conformidade com as especificações.

O CHMP considerou esta questão como resolvida.

**LdQP–Q3:** Solicitou-se ao Requerente que submetesse avaliações farmacocinéticas adicionais relativas aos medicamentos de teste e de referência, no que respeita ao novo estudo de bioequivalência, nomeadamente dos tempos de latência e da % da AUC extrapolada.

O Requerente forneceu a avaliação dos tempos de latência e da % da AUC extrapolada. Além disso, foram fornecidos dados relativos aos parâmetros farmacocinéticos referentes ao estudo 2009-2106. O Requerente mostrou que o número de doentes com um aumento da % de AUC extrapolada era muito baixo e que a variabilidade a nível de ambos os parâmetros de interesse era muito elevada.

O CHMP concluiu que a avaliação da percentagem da AUC extrapolada revelou um período de amostragem e tempos de amostragem completamente adequados. A avaliação do tempo de latência revelou diferenças clinicamente negligenciáveis no que respeita ao atraso da absorção do pantoprazol com as duas preparações. Em conclusão, ambos os resultados foram considerados completamente aceitáveis.

## **FUNDAMENTOS PARA O PARECER POSITIVO**

Considerando que:

O CHMP concluiu que as justificações referentes ao desenho do estudo são satisfatórias em relação:

- ao esquema de amostragem,
- à predefinição dos valores extremos,
- aos resultados do estudo de confirmação, aos testes de dissolução e ao resultado referente à estabilidade a longo prazo do plasma congelado.

O CHMP considera que a bioequivalência entre o medicamento de teste e o medicamento originador foi igualmente demonstrada em condições de ingestão de alimentos;

O CHMP recomendou a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado, sob reserva do estabelecido no Anexo IV. O Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo válidos são as versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III relativamente ao Pantoprazole Bluefish e denominações associadas (ver Anexo I).

**ANEXO III**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO  
INFORMATIVO**

O Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo válidos são as versões finais concluídas no procedimento do Grupo de Coordenação.

**ANEXO IV**

**CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **CONDIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

O Requerente comprometeu-se a actualizar o Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo de acordo com o resultado do procedimento de harmonização do RCM em curso, em conformidade com o artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, em relação ao medicamento de referência Protium e denominações associadas.