

## **ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНАТА (ИТЕ) ФОРМА(И), КОНЦЕНТРАЦИЯ НА  
ЛЕКАРСТВЕНИЯ(ИТЕ) ПРОДУКТ(И), ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ,  
ЗАЯВИТЕЛ(И)/ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В ДЪРЖАВИТЕ-  
ЧЛЕНКИ**

| <u>Държава-членка</u><br><u>ЕС/ЕИП</u> | <u>Притежател на</u><br><u>разрешението за</u><br><u>употреба</u> | <u>Заявител</u>                               | <u>(Търговско) Име</u>             | <u>Концентрация</u> | <u>Лекарствена</u><br><u>форма</u> | <u>Път на</u><br><u>въвеждане</u> |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Чешка република                        | PRO.MED.CS Praha a.s.<br>Telčská 1<br>Praha 4                     |                                               | Prokanazol                         | 100 mg              | Твърди капсули                     | Перорално приложение              |
| Латвия                                 |                                                                   | PRO.MED.CS Praha a.s.<br>Telčská 1<br>Praha 4 | Prokanaz 100 mg<br>cietās kapsulas | 100 mg              | Твърди капсули                     | Перорално приложение              |
| Литва                                  |                                                                   | PRO.MED.CS Praha a.s.<br>Telčská 1<br>Praha 4 | Prokanaz                           | 100 mg              | Твърди капсули                     | Перорално приложение              |
| Полша                                  |                                                                   | PRO.MED.CS Praha a.s.<br>Telčská 1<br>Praha 4 | Prokanazol                         | 100 mg              | Твърди капсули                     | Перорално приложение              |
| Словашка република                     |                                                                   | PRO.MED.CS Praha a.s.<br>Telčská 1<br>Praha 4 | Prokanazol                         | 100 mg              | Твърди капсули                     | Перорално приложение              |
| Словения                               |                                                                   | PRO.MED.CS Praha a.s.<br>Telčská 1<br>Praha 4 | Prokanazol 100 mg<br>trde kapsule  | 100 mg              | Твърди капсули                     | Перорално приложение              |

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**  
**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ**

## НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

### ЦЯЛОСТНО ОБОБЩЕНИЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА PROKANAZOL И СРОДНИТЕ ИМЕНА (ВЖ. ПРИЛОЖЕНИЕ I)

Итраконазол е антимикотично средство, активно срещу инфекции, причинени от дерматофити, дрожди, *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* и други различни дрожди и гъби. Пероралната бионаличност на итраконазол е максимална, когато капсулите се приемат веднага след хранене. Пиковите плазмени нива се достигат в рамките на 3 до 4 часа след приемане на перорална доза. Един от метаболитите е хидрокси-итраконазол, който има противогъбична активност *in vitro*, сравнима с тази на итраконазол.

Продуктът е разрешен в референтната държава-членка съгласно член 10.1 от Директива 2001/83/ЕО и заявлението е подадено в засегнатите държави-членки по Процедурата за взаимно признаване. Остава несъгласие между засегнатите държави-членки относно биоеквивалентността на Prokanazol спрямо оригиналния продукт, тъй като не може да се постигне съгласие по отношение на границите за количествено определяне (LOQ) на итраконазол, потвърждаването на метода на изчисление на съотношението  $C_x/\lambda_z$  ( $C_x$  е последната измерима концентрация, а  $\lambda_z$  е последната експоненциална елиминационна константа) или доказването на стойностите на остатъка на AUC над 20 % от общата AUC. Поради тези причини процедурата е отнесена до CHMP и е приет Списък с въпроси:

*От заявителя се изисква да обоснове резултатите от представеното проучване за биоеквивалентност, най-вече изчислението на  $AUC_{inf}$  и  $\lambda_z$  (последната експоненциална елиминационна константа), както и да осигури всичките данни за AUC. Изчислението на  $AUC_{inf}$  и  $\lambda_z$  може да се повлияе от факта, че фазата на елиминиране не е достигната при някои доброволци, главно поради произволно приемане на границата за количествено определяне (LOQ). Освен това при някои доброволци (въз основа на предоставените данни) крайната фаза е изведена от  $C_{max}$ .*

Заявителят изказва мнение, че тъй като методът на изчисление на площта под кривата не е описан в Европейското ръководство (EMA), описаният метод в указанията на Американската администрация по храните и лекарствата (FDA) (страница 9, алинея III.A.8с) се използва, като се прилага софтуерът WinNonlin, който използва модула NCA („Анализ без класифициране”). Използваният алгоритъм за изчисление на „последната експоненциална елиминационна константа” в модула NCA се основава на регресия на най-малките квадрати и корекция чрез коефициента на определяне ( $R^2$ ) като функция на броя точки, използвани в изчисленията. Заявителят също така предоставя всичките различни фармакокинетични параметри, сред които е и площта под кривата до последната определена концентрация (AUCt).

По отношение на становището, че фазата на елиминиране не е достигната при някои доброволци, Заявителят счита, че при оценката на това дали един доброволец е достигнал фазата на елиминиране, трябва да се вземат под внимание експерименталните точки на вземане на проби и получените стойности на концентрациите. Също така е важно да се вземе под внимание последната определена концентрация в сравнение със стойността на най-ниската граница за количествено определяне (LLOQ). Както е заявено в протокола от изпитването, времето за полуелиминиране на лекарството е около 26 часа. В проучването на Заявителя средните резултати от този фармакокинетичен параметър са били 19,3 и 19,0 часа съответно за референтното и изпитваното съединение. Следователно избирането на последната точка за вземане на проба да се намира на +96 часа отговаря на повече от 3 полуживота (въз основа на предварителната теоретична информация) и повече от 5 полуживота (въз основа на експерименталната стойност, получена в проучването). В почти всички случаи (65/70) получените стойности не са по-големи от 3 пъти LLOQ и в нито един случай последната количествено определена проба не е по-голяма от 4 пъти LLOQ. Заявителят включва данни за C<sub>last</sub>, предоставяйки последната количествено определена концентрация за всеки доброволец и лекарствена форма и индивидуалните полу-логаритмични фармакокинетични стойности.

Във връзка с произволното приемане на по-ниската граница за количествено определяне (LLOQ) Заявителят счита, че LLOQ е в съответствие с препоръчаните от FDA изисквания по отношение на „повлияване в сравнение с неповлияване“ и „прецизност и точност“. Заявителят изтъква аргумента, че изпълнението на двете условия е потвърдено и че точността може да се изчисли. Заявителят предоставя двете стойности (прецизност и точност) за двата продукта (хидрокси-итраконазол и итраконазол) от 6-те получени хроматограми.

Във връзка с крайната фаза, която е изведена от  $C_{max}$  при определени доброволци, може да се порожи загриженост, ако приложеният фармакокинетичен анализ е с класифициране, тъй като това би могло да означава, че не съществува бърза фаза на елиминиране при тези случаи в сравнение с останалите. Приложеният фармакокинетичен анализ, придържащ се към препоръките на регулаторните агенции, е не-моделен без класифициране. При използването на този метод от експерименталните данни е запазена регресията с най-добра корекция, за да се осигури надеждна оценка на константата на елиминиране и по този начин на фармакокинетичните параметри, получени от нея.

CHMP счита, че приложените методи за изчисление на  $AUC_t$  и  $AUC_{inf}$  и „последната експоненциална елиминационна константа“ са стандартни и общоприети методи и отбелязва, че изискваните данни са предоставени, като са използвани поне 3 точки на данните за изчисление на фазата на елиминиране. Освен това времето за полуелиминиране на итраконазол е около 26 часа, а кръвните проби са получени след поне 3 пъти повече време от времето на полуелиминиране. Итраконазол показва твърде висок  $t_{max}$  (около 6 часа) като резултат от дългото време на полуелиминиране, въпреки това изчислението на  $AUC$  е поне 4 пъти  $t_{max}$ , което показва, че при тези пациенти лекарството се е резорбирало от гастроинтестиналния тракт и че лекарството в организма не зависи от разликите между 2-те лекарствени форми.

Въпреки това CHMP отбелязва, че Заявителят не е определил правилно границите на LOQ и не е предоставил подробна информация за избора на точки за изчислението на крайната фаза, нито за точките, избрани за индивидуалния профил и сегменти. Следователно е неизвестно как са изчислени крайната фаза и останалата площ. Проблемът при това положение не са само петте пациенти от оригиналното досие, но също така и липсата фармакокинетични изчисления. CHMP изразява съмнения за качеството на LOQ, като отбелязва липсата на общи спецификации и заключава, че е възможно подобни проблеми на остатъчните области да повлияят на още пациенти, освен вече идентифицираните пет. Представени са стойности за фармакокинетичните параметри, но без каквато и да е документация за тяхното изчисление, което пречи на проверката. Планът за вземане на проби трябва да покрива времевата крива на плазмената концентрация достатъчно дълго, за да се осигури надеждно изчисление на степента на експозиция, която е достигната, ако  $AUC_t$  е поне 80 % от  $AUC_{\infty}$ . Не са представени валидни аргументи, за да се оправдае липсата на правдоподобни фармакокинетични изчисления, като използваната при аналитичния метод LOQ стойност не е определена от процес на валидиране, а е произволно приета за 5 ng/ml (най-ниска стойност за калибриране). Ако реалната LOQ на метода е много по-ниска от приетата, това може да се отрази в по-голям фактор на грешка, особено за определяне на крайната фаза на екстраполираната линия и останалата площ. Обхватът на доверителния интервал за общата и останалата площ не обяснява, нито подобрява правдоподобността на изчисленията, особено когато няма предоставени точки за оценка. Коректността на изчисленията на точките на оценка не може да бъде оценена и няма обобщение на изчисленията на спецификациите за анализа на вариациите и на интра- и интер-вариабилността, индивидуалните съотношения и разликите за фармакокинетичните параметри. CHMP счита, че липсата на оценка от страна на оценителите на анализа на кинетичните параметри затруднява правилната оценка на данните.

В заключение Заявителят не предоставя достатъчно информация за размера на пробата, изпитването за силата на действие или коефициентите на интер- и интра-вариабилност. Някои коефициенти на вариабилност и данни за вариабилността на основните фармакокинетични параметри на

оригиналното лекарство са осигурени, но не може да се определи техният произход. Поради тези неуредени въпроси и липсата на документация, СНМР не може да приеме Prokanazol като биоеквивалентен на референтния продукт и счита, че има нужда от повече данни, преди да се даде становище. Затова СНМР приема Списък с неуредени въпроси:

1. Моля, направете изчисления на следното, след отстраняването на доброволците със стойности под LOQ: а. AUCinf; б. AUCt; в. Cmax
2. Моля, осигурете необработените данни за всички доброволци, използвани в изчисленията.

Заявителят предоставя стойностите за Cmax, AUCt и AUCinf за всички доброволци и заявява, че дизайнът на проучването включва времена за вземане на проби във фазите на абсорбция и късно елиминиране, за да се използват резултатите, които не превишават границата за количествено определяне. Като следствие всички или почти всички доброволци са имали една или няколко точки със стойности под границата за количествено определяне (BLQ). Доброволец номер 24 е показва намалена абсорбция с 52 % от точките на вземане на проби BLQ и само една точка за вземане на проби с определими стойности от неговата максимална концентрация. Като резултат WinNonlin не може да изчисли частта от площта до безкрайност и затова изглежда, сякаш AUCinf липсва. Аналитичният център дава само числени резултати, когато концентрацията не е BLQ, затова не е възможно да се извършат изчисления с тези резултати. По-подробен анализ на измерими определения показва, че в случая на референтната лекарствена форма 4 от 9 концентрации не достигат стойности над 4xLOQ и нито една не достига тези нива за проучваната лекарствена форма. По този начин е невъзможно изчислението на каквато и да е AUC с минимална грешка. Променливостта между пациентите в серумните концентрации след перорален прием на итраконазол е описана в литературата и е най-забележима при лекарствената форма капсули (до 15-кратни разлики). Затова фармакокинетичните резултати и тези от биоеквивалентността са анализирани с всичките данни, получени от 35 от 36 доброволци, включени в проучването, след отстраняването на доброволец 24, който представя несъмнено атипичен модел на абсорбция, който пречи на изчислението на площта под кривата. Предоставени са доверителните интервали и стойността на относителна бионаличност за 3-те параметъра (Cmax, AUCt и AUCinf). Заявителят също така осигурява необработените данни за всички доброволци, както се изисква от СНМР.

СНМР отбелязва, че не са използвани стойности под изчислената LOQ от 5 ng/ml и че последната стойност над LOQ е използвана за изчисление на AUCinf. Не е било необходимо да се отстраняват доброволци поради грешно тълкуване или неправилна употреба на стойности под LOQ и освен това Заявителят осигурява изчислените 90 % доверителни интервали за всички 36 пациенти и по изключение на пациент 24. СНМР преизчислява 90 % доверителни интервали и получава сравними резултати с онези, предоставени от Заявителя. Затова биоеквивалентността може да се счита за доказана за 35-те пациенти, включени в анализа. Въпреки това изключването на пациент 24 поради ниски плазмени концентрации на итраконазол не е приемливо. В съответствие с документа с Въпроси и отговори на EWP подгрупата по фармакокинетика по насоките за бионаличност и биоеквивалентност към СНМР, изключването на данни е неоправдано и не може да се приеме въз основа на статистическия анализ или само по фармакокинетични причини, тъй като не е възможно да се прави разлика между ефекти на лекарствената форма и фармакокинетични ефекти. Приемливи обяснения за изключване на фармакокинетични данни или за изключване на пациент ще бъдат нарушения на протокола, които не се наблюдават в това проучване. Когато се включват данните за пациент 24, биоеквивалентността не може да бъде доказана, тъй като тогава 90 % доверителни интервали за AUC и Cmax попадат извън нормалните допустими критерии от 80 %—125 %. Затова потенциалният сериозен риск за общественото здраве поради липса на биоеквивалентност остава нерешен. Въз основа на целостта на данните от всички 36 пациенти, биоеквивалентността не може да бъде доказана и като такова съотношението полза - риск за този генеричен продукт се счита за отрицателно.

## **ОСНОВАНИЯ ЗА ОТРИЦАТЕЛНО СТАНОВИЩЕ**

СНМР счита, че биоеквивалентността между проучвания и референтния продукт не е достатъчно добре доказана и че като такъв продуктът не се одобрява за желаните показания.

Като се има предвид, че

- СНМР счита, че биоеквивалентността не може да бъде доказана,
- изключването на пациент извън границите не се приема, тъй като данните трябва да се тълкуват в тяхната цялост,
- съотношението полза - риск на генеричния продукт Prokanazol се счита за отрицателно,

СНМР препоръчва отказ за издаване на Разрешения за употреба в засегнатите държави-членки и временното отменяне на Разрешението за употреба в засегнатите държави-членки, където продуктът понастоящем е разрешен, за Prokanazol и свързаните имена (вж. Приложение I).

### **ПРИЛОЖЕНИЕ III**

#### **УСЛОВИЯ ЗА ОТМЯНА НА ВРЕМЕННОТО ПРЕКРАТЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Националните компетентни органи, координирани от засегнатите държави-членки, трябва да гарантират, че от Притежателите на разрешението за употреба са изпълнени следните условия:

Притежателят на разрешението за употреба трябва да предостави резултата от правилно извършено проучване за биоеквивалентност, съгласно документа с Въпроси и отговори на EWP подгрупата по фармакокинетика по Ръководството за бионаличност и биоеквивалентност към CHMP.