

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÁ FORMA, SÍLA(SÍLY) LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, ZPŮSOB PODÁNÍ,
ŽADATEL / DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát EU/EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Česká republika	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4		Prokanazol	100 mg	Tvrdé tobolky	Perorální podání
Lotyšsko		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Tvrdé tobolky	Perorální podání
Litva		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanaz	100 mg	Tvrdé tobolky	Perorální podání
Polsko		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanazol	100 mg	Tvrdé tobolky	Perorální podání
Slovensko		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanazol	100 mg	Tvrdé tobolky	Perorální podání
Slovinsko		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Tvrdé tobolky	Perorální podání

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU PROKANAZOL A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Itrakonazol je antimykotikum účinné proti infekcím vyvolaným dermatofyty, kvasinkami, *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* a různými dalšími kvasinkami a plísněmi. Jsou-li tobolky užívány bezprostředně po jídle, je biologická dostupnost itrakonazolu po perorálním podání maximální. Maximálních hladin v krevní plazmě je dosaženo během 3 až 4 hodin po perorálním podání. Jedním z metabolitů je hydroxyitakonazol, který vykazuje antimykotickou aktivitu *in vitro* srovnatelnou s intrakonazolem.

Přípravek byl v referenčním členském státě schválen podle čl. 10 odst.1 směrnice 2001/83/ES a žádost byla v dotčených členských státech předložena v souladu s postupem vzájemného uznávání. Mezi dotčenými členskými státy přetrvávaly neshody ohledně bioekvivalence přípravku Prokanazol a referenčního přípravku, jelikož se státy neshodly na limitech kvantifikace (LOQ) intrakonazolu, validace metody výpočtu poměru C_x/λ_z (kde C_x je poslední hodnotitelná koncentrace a λ_z je poslední exponenciální eliminační konstanta) nebo zdůvodnění hodnot reziduální AUC nad 20 % z celkové AUC. Záležitost byla postoupena výboru CHMP a byl přijat seznam otázek:

Žadatel byl vyzván, aby odůvodnil výsledky předložené bioekvivalenční studie, zejména výpočet AUC_{inf} a λ_z (poslední exponenciální eliminační konstanty), a rovněž aby poskytl veškeré údaje AUC. Výpočet AUC_{inf} a λ_z mohl být ovlivněn skutečností, že eliminační fáze nebylo u některých dobrovolníků dosaženo, zejména kvůli předem schválenému limitu kvantifikace (LOQ). U některých dobrovolníků (podle předložených údajů) byla závěrečná fáze navíc odvozena z C_{max} .

Žadatel uvedl, že, jelikož metoda výpočtu plochy pod křivkou (AUC) není v evropských pokynech (EMA) popsána, byla použita metoda popsána v pokynech FDA (strana 9, odstavec III.A.8c) za použití softwaru WinNonlin, který využívá modul NCA („Non compartmental Analysis“). Algoritmus použitý k výpočtu „poslední exponenciální eliminační konstanty“ v modulu NCA je založen na regresi nejmenších čtverců a úpravě determinačním koeficientem (druhá mocnina R) jako funkci řady bodů použitých ve výpočtech. Žadatel rovněž poskytl všechny rozdílné farmakokinetické parametry, mezi jinými plochu pod křivkou až do poslední kvantifikované koncentrace (AUCt).

Pokud jde o sdělení, že eliminační fáze nebylo u některých dobrovolníků dosaženo, žadatel se domníval, že k hodnocení, zda dobrovolník dosáhl eliminační fáze, je třeba vzít v úvahu přesný okamžik odběru zkoumaného vzorku a dosažené hodnoty koncentrací. Podobně bude důležité vzít v úvahu poslední kvantifikovanou koncentraci ve srovnání s hodnotou spodního limitu kvantifikace (LLOQ). Jak bylo uvedeno v protokolu hodnocení, je eliminační poločas léku přibližně 26 hodin. Ve studii žadatele byly průměrné výsledky tohoto farmakokinetického parametru 19,3 hodin pro referenční látku a 19,0 hodin pro zkoumanou látku. Stanovení okamžiku odběru posledního vzorku na +96 hodin tedy odpovídá více než 3 poločasům (podle teoretických apriorních údajů) a více než 5 poločasům (podle experimentálních hodnot získaných ve studii). Téměř ve většině případů (65/70) nebyly získané hodnoty vyšší než trojnásobek LLOQ a v žádném případě nebyl poslední kvantifikovaný vzorek vyšší než čtyřnásobek LLOQ. Žadatel zahrnul údaje o C_{last} a poskytl tak údaje o poslední kvantifikované koncentraci pro každého dobrovolníka a lékové formě a individuálních semilogaritmických farmakokinetických hodnotách.

Pokud jde o předem schválený spodní limit kvantifikace (LLOQ), žadatel se domnívá, že LLOQ je v souladu s požadavky uvedenými agenturou FDA ve vztahu k „odpovědi oproti absolutní odpovědi“ a „určitost a přesnost“. Žadatel argumentoval, že splnění obou podmínek bylo potvrzeno a že určitost a přesnost může být odhadnuta. Žadatel poskytl z 6 získaných chromatogramů obě hodnoty (určitost a přesnost) pro oba přípravky (hydroxy-itakonazol a itakonazol).

S ohledem na terminální fázi odvozenou z C_{max} u některých dobrovolníků by to mohlo být znepokojující, pokud by použitá farmakokinetická analýza byla kompartmentální, jelikož by to znamenalo, že fáze rychlé dispozice v těchto případech v porovnání se zbývajících případy neexistuje. V souladu s doporučeními regulačních agentur byla použita farmakokinetická analýza nekompartmentální amodelistické. Použitím tohoto přístupu je ponechána regrese z experimentálních údajů s nelepší úpravou tak, aby byl poskytnut spolehlivý odhad eliminační konstanty a tím i farmakokinetických parametrů z ní odvozených.

Výbor CHMP se domnívá, že použité metody pro výpočet AUC_t a AUC_{inf} a „poslední exponenciální eliminační konstanty“ jsou standardními a obecně přijatými metodami, a poznamenal, že byly poskytnuty požadované údaje včetně nejméně 3 referenčních bodů pro odhad eliminační fáze. Eliminační poločas itrakonazolu je přibližně 26 hodin a krevní vzorky byly získány během nejméně trojnásobku eliminačního poločasu. Itrakonazol má dosti dlouhý t_{max} (přibližně 6 hod), což je důsledkem dlouhého eliminačního poločasu, avšak odhad AUC byl nejméně čtyřnásobkem t_{max} , což naznačuje, že u subjektů hodnocení byl lék vstřebáván z gastrointestinálního traktu a že lék v organismu není závislý na rozdílech mezi 2 lékovými formami.

Výbor CHMP nicméně poznamenal, že žadatel neurčil správné limity LOQ a že neposkytl podrobné údaje o výběru časových okamžiků pro výpočet terminální fáze ani údaje o bodech vybraných pro individuální profil a segmenty. Není tedy známo, jak byly terminální fáze a reziduální plocha vypočteny. Problémem tudíž není pouze pět subjektů původní dokumentace, ale také nedostatek farmakokinetických výpočtů. Výbor CHMP vyjádřil pochybnosti o kvalitě LOQ a zaznamenal nedostatek souhrnu specifikací a dospěl k závěru, že shodné problémy reziduální plochy pravděpodobně ovlivní další subjekty hodnocení kromě již pěti zaznamenaných. Hodnoty farmakokinetických parametrů byly předloženy, ale bez jakékoli dokumentace o jejich výpočtu, což bránilo ověřování. Plán odebrání vzorků by měl dostatečně pokrývat časovou křivku plazmatické koncentrace tak, aby poskytl spolehlivý odhad rozsahu expozice, kterého je dosaženo, pokud AUC_t je nejméně 80 % hodnoty AUC_{∞} . Nebyly předloženy žádné přesvědčivé argumenty k odůvodnění nedostatku spolehlivých farmakokinetických výpočtů, jelikož hodnota LOQ použitá v analytické metodě nebyla stanovena validačním postupem, ale byla libovolně stanovena jako 5 ng/ml (nejnižší kalibrátor). Pokud je skutečný LOQ této metody mnohem nižší než LOQ předpokládaný, může to mít za následek větší chybný faktor, obzvláště pro stanovení terminální fáze odvozené linie a reziduální plochy. Rozmezí intervalu spolehlivosti pro celkovou a reziduální plochu nevysvětluje ani nezlepšuje důvěryhodnost výpočtů, obzvláště když nebyly poskytnuty žádné body estimátoru. Přesnost výpočtů bodů estimátoru nemohla být hodnocena a nebyl uveden žádný souhrn specifikací výpočtů pro analýzu $rpzdlů$ a intraindividuální a interindividuální variabilita, individuálních poměrů a rozdílů pro farmakokinetické parametry. Výbor CHMP se domnívá, že nedostatek hodnocení estimátorů analýzy kinetických parametrů brání řádnému zhodnocení údajů.

Žadatel také neposkytl dostatečné informace o velikosti vzorku, síle testu nebo koeficientech interindividuální a intraindividuální variability. Některé koeficienty variability a údaje o variabilitě hlavních farmakokinetických parametrů původního léku byly sice poskytnuty, ale nebylo možné určit jeho původ. Vzhledem k těmto nevyřešeným otázkám a nedostatku dokumentace nebyl výbor CHMP schopen posoudit přípravek Prokanazol jako bioekvivalentní s referenčním přípravkem a usoudil, že k poskytnutí stanoviska potřebuje více údajů. Výbor CHMP tedy přijal seznam nevyřešených otázek:

1. *Předložte, prosím, výpočty následujících parametrů po vyloučení dobrovolníků s hodnotami pod LOQ: a) AUC_{inf} ; b) AUC_t ; c) C_{max}*
2. *Předložte, prosím, nezpracované údaje získané od všech dobrovolníků použité k výpočtům.*

Žadatel předložil hodnoty C_{max} , AUC_t a AUC_{inf} naměřené u všech dobrovolníků a uvedl, že plán studie obsahuje odběry vzorků ve fázi absorpce a v pozdní eliminační fázi za účelem použití výsledků nepřesahujících limit kvantifikace. V důsledku toho měli všichni nebo téměř všichni dobrovolníci jeden nebo několik vzorků s hodnotami pod limitem kvantifikace (BLQ). U dobrovolníka s číslem 24 byla prokázána snížená absorpce s 52 % bodů vzorkování pod limitem kvantifikace a pouze jeden vzorek

s měřitelnými hodnotami z jeho maximální koncentrace. V důsledku toho nemůže WinNonlin vypočítat část plochy do nekonečna a AUCinf tudíž vychází jako chybějící. Analytické centrum poskytuje číselné výsledky pouze, když koncentrace není pod limitem kvantifikace (BLQ), proto s těmito výsledky není možné provést jakékoli výpočty. Podrobnější analýza měřitelných determinant ukázala, že v případě referenční lékové formy nedosáhly 4 z 9 koncentrací hodnot nad 4násobkem LOQ a v případě zkoumané lékové formy nedosáhla těchto hodnot žádná koncentrace. Je tudíž nemožné vypočítat jakoukoli AUC s minimální průkazností. Interindividuální variabilita v sérových koncentracích po perorálním podání itraconazolu byla popsána v literatuře a je nejvýraznější u lékové formy tobolek (až 15násobné rozdíly). Výsledky farmakokinetické a bioekvivalenční studie byly tedy s veškerými dostupnými údaji získanými od 35 z 36 dobrovolníků zahrnutých do studie analyzovány; vyřazen byl dobrovolník s číslem 24, který představoval zjevně atypický absorpční model, jenž bránil vyhodnocení plochy pod křivkou. Pro 3 parametry (Cmax, AUCt a AUCinf) byly předloženy intervaly spolehlivosti a hodnota relativní biologické dostupnosti. Žadatel rovněž předložil nezpracované údaje od všech dobrovolníků požadované výborem CHMP.

Výbor CHMP poznamenal, že nebyly použity žádné hodnoty pod odhadovaným LOQ 5 ng/ml a že poslední hodnota nad LOQ byla použita k určení AUCinf. Žádný dobrovolník nemusel být vyloučen kvůli nesprávnému výkladu nebo nesprávnému použití hodnot pod LOQ a žadatel navíc, po vyřazení subjektu 24, poskytl vypočtené 90% intervaly spolehlivosti u všech 36 subjektů. Výbor CHMP přepočtl 90% intervaly spolehlivosti a získal výsledky srovnatelné s těmi, které poskytl žadatel. U 35 subjektů, kteří byli zahrnuti do analýzy, lze tedy bioekvivalenci považovat za prokázanou. Vyřazení subjektu 24 kvůli nízkým plazmatickým koncentracím itraconazolu však není přijatelné. V souladu s dokumentem Otázky a odpovědi podskupiny pro farmakokinetiku expertní pracovní skupiny (EWP) výboru CHMP o pokynech k biologické dostupnosti a bioekvivalenci není vyřazení údajů odůvodnitelné a nemůže být připuštěno pouze na základě statistické analýzy nebo farmakokinetických důvodů, protože nelze rozlišit vliv lékové formy a vlivy farmakokinetické. Přijatelným vysvětlením pro vyřazení farmakokinetických údajů nebo pro vyřazení subjektu hodnocení by byla porušení protokolu, která nebyla v této studii pozorována. Jsou-li údaje u subjektu 24 zahrnuty, nelze bioekvivalenci prokázat, jelikož 90% intervaly spolehlivosti pro AUC a Cmax poté nespádají do rámce běžných kritérií přijatelnosti 80–125 %. Možné závažné riziko pro veřejné zdraví z důvodu nedostatku bioekvivalence zůstává tedy neobjasněné. Bioekvivalence nebyla na základě celkových údajů od všech 36 subjektů prokázána, a proto je poměr přínosů a rizik pro tento generický přípravek považován za nepříznivý.

ZDŮVODNĚNÍ ZÁPORNÉHO STANOVISKA

Výbor CHMP usoudil, že bioekvivalence zkoumaného a referenčního přípravku nebyla dostatečně prokázána a že přípravek jako takový není považován za vhodný ke schválení pro požadované indikace.

Vzhledem k tomu, že

- výbor CHMP usoudil, že bioekvivalence nemohla být prokázána,
- vyřazení subjektu hodnocení není přijatelné, jelikož musí být vyhodnoceny všechny údaje,
- poměr přínosů a rizik generického přípravku Prokanazol je považován za nepříznivý,

výbor CHMP doporučil zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci přípravku Prokanazol a přípravků související názvů (viz příloha I) v dotčených členských státech a pozastavení rozhodnutí o registraci v referenčním členském státě, kde je přípravek v současné době registrován.

PŘÍLOHA III

PODMÍNKY PRO ODVOLÁNÍ POZASTAVENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Příslušné vnitrostátní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, že držitelé rozhodnutí o registraci splní následující podmínky:

držitel rozhodnutí o registraci předloží výsledek řádně vedené bioekvivalenční studie, v souladu s dokumentem Otázky a odpovědi podskupiny pro farmakokinetiku expertní pracovní skupiny (EWP) výboru CHMP o pokynech k biologické dostupnosti a bioekvivalenci.