

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLETS/LÆGEMIDLERNES NAVNE,
LÆGEMIDDELFORM(ER), STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E)
AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Ansøger</u>	<u>(Handels)navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Tjekkiet	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4		Prokanazol	100 mg	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Letland		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Litauen		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanaz	100 mg	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Polen		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanazol	100 mg	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Slovakiet		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanazol	100 mg	Hårde kapsler	Oral anvendelse
Slovenien		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Hårde kapsler	Oral anvendelse

BILAG II
FAGLIGE KONKLUSIONER

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF PROKANAZOL OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Itraconazol er et antimykotikum med virkning mod infektioner forårsaget af dermatofytter, gærtyper, *Aspergillus* spp, *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* og forskellige andre gær- og svampetyper. Den orale biotilgængelighed af itraconazol er maksimal, når kapslerne tages umiddelbart efter et måltid. Den maksimale plasmakonzentration nås efter 3-4 timer efter en oral dosis. En af metabolitterne er hydroxy-itraconazol, som *in vitro* har sammenlignelig antifungal aktivitet med itraconazol.

Produktet havde opnået markedsføringstilladelse i referencemedlemsstaten under artikel 10, stk.1, i direktiv 2001/83/EF, og ansøgningen blev indsendt i de berørte medlemsstater via proceduren for gensidig anerkendelse. Der var fortsat uenighed blandt de berørte medlemsstater om Prokanazols bioækvivalens med originalpræparatet, da man ikke kunne nå til enighed med hensyn til kvantificeringsgrænserne (LOQ) for itraconazol, valideringen af beregningsmetoden for C_x/λ_z -forholdet (hvor C_x er den seneste evaluerbare koncentration, og λ_z er den sidste eksponentielle eliminationskonstant) eller godtgørelse af værdierne for AUC-residualt over 20 % af det samlede AUC. Proceduren blev derfor henvist til CHMP, som vedtog en liste med spørgsmål:

Ansøgeren bedes godtgøre resultaterne af den fremlagte bioækvivalensundersøgelse, primært beregningen af AUC_{inf} og λ_z (sidste eksponentielle eliminationskonstant), og fremlægge alle AUC_t -data. Beregningen af AUC_{inf} og λ_z kan være påvirket af den kendsgerning, at eliminationsfasen ikke blev opnået hos nogle af de frivillige forsøgspersoner, primært på grund af den vilkårlige accept af kvantificeringsgrænsen (LOQ). Hos visse af de frivillige forsøgspersoner (baseret på de indsendte data) var den terminale fase desuden afledt fra C_{max} .

Ansøgeren fremførte, at eftersom metoden til beregning af arealet under kurven ikke er beskrevet i den europæiske vejledning (EMA), anvendte man den metode, der er beskrevet i FDA's vejledning (side 9, afsnit III.A.8c), ved brug af programmet WinNonlin, som anvender modulet NCA ("Non-compartmental Analysis"). Den algoritme, der anvendes til at beregne den "sidste eksponentielle eliminationskonstant" i NCA-modulet, er baseret på regression efter mindste kvadraters metode og justering efter determinationskoefficienten (R^2) som funktion af antallet af punkter anvendt i beregningerne. Ansøgeren fremlagde også alle de forskellige farmakokinetiske parametre, blandt andet arealet under kurven indtil den sidste kvantificerede koncentration (AUCt).

Med hensyn til udsagnet om, at eliminationsfasen ikke blev opnået hos nogle af de frivillige forsøgspersoner, anså ansøgeren, at man i vurderingen af, om en frivillig forsøgsperson har opnået eliminationsfasen, skal tage prøvetagningstidspunkterne i forsøget og de opnåede koncentrationsværdier med i betragtning. På samme måde vil det være vigtigt at tage den sidste kvantificerede koncentration med i betragtning sammenlignet med værdien af den nedre grænse for kvantificering (LLOQ). Som anført i forsøgsprotokollen er lægemidlets eliminationshalveringstid ca. 26 timer. I ansøgerens undersøgelse var de gennemsnitlige resultater af dette farmakokinetiske parameter 19,3 og 19,0 timer for henholdsvis reference- og teststoffet. Valget af det sidste prøvetagningstidspunkt ved +96 timer svarer derfor til mere end 3 halveringstider (baseret på de teoretiske a priori oplysninger) og mere end 5 halveringstider (baseret på den eksperimentelle værdi, der blev opnået i undersøgelsen). I næsten alle tilfælde (65/70) var de opnåede værdier ikke højere end 3 gange LLOQ, og i ingen tilfælde var den sidste kvantificerede prøvetagning højere end 4 gange LLOQ. Ansøgeren medtog data om clastogenicitet og data om den sidste kvantificerede koncentration for hver frivillig forsøgsperson og hver formulering og de individuelle semilogaritmiske farmakokinetiske resultater.

Med hensyn til den vilkårlige accept af den nedre grænse for kvantificering (LLOQ) anså ansøgeren, at LLOQ overholder kravene i FDA's anbefaling med hensyn til "respons sammenlignet med respons af reagensblind" og "præcision og nøjagtighed". Ansøgeren fremførte, at det er bekræftet, at begge forhold er opfyldt, og at nøjagtigheden kan estimeres. Ansøgeren fremsendte begge værdier (præcision og nøjagtighed) for begge produkter (hidroxi-itraconazol og itraconazol) fra de 6 indhentede kromatogrammer.

Med hensyn til den terminale fase afledt af C_{max} blandt visse frivillige forsøgspersoner kunne dette give anledning til bekymring, hvis den anvendte farmakokinetiske analyse havde været kompartmental, da dette ville være et tegn på, at dispositionsfasen ikke var hurtig i disse tilfælde sammenlignet med de øvrige. Den farmakokinetiske analyse, der blev anvendt, i henhold til anbefalingerne fra registreringsmyndighederne, var non-kompartimental og ikke modelbaseret. Når denne fremgangsmåde anvendes, bevares regressionen med den bedste justering fra de eksperimentelle data, så der opnås et pålideligt estimat af eliminationskonstanten og derved af de farmakokinetiske parametre, der er udledt heraf.

CHMP vurderede, at ansøgerens metoder til beregning af AUC_t og AUC_{inf} og den "sidste eksponentielle eliminationskonstant" er standardmetoder og generelt accepterede metoder, og udvalget noterede sig, at de krævede data var blevet fremlagt, og mindst tre datapunkter blev anvendt til estimering af eliminationsfasen. Desuden er eliminationshalveringstiden for itraconazol ca. 26 timer, og der blev indsamlet blodprøver over mindst tre gange eliminationshalveringstiden. Itraconazol har en ganske lang t_{max} (ca. 6 t) som resultat af den lange eliminationshalveringstid, men AUC blev estimeret til mindst 4 gange t_{max} , hvilket tyder på, at blandt disse forsøgspersoner blev lægemidlet absorberet fra mave-tarm-kanalen, og at lægemidlet i kroppen ikke er afhængigt af forskellene mellem de to formuleringer.

CHMP bemærkede dog, at ansøgeren ikke fastslog LOQ-grænserne korrekt og hverken fremlagde detaljerede oplysninger om valget af punkter til beregningen af den terminale fase eller om de punkter, der blev valgt til den individuelle profil og de individuelle segmenter. Det er derfor uvist, hvordan den terminale fase og residualområdet blev beregnet. Problemet er således ikke blot de fem forsøgspersoner i den oprindelige dossier, men også fraværet af farmakokinetiske beregninger. CHMP udtrykte sin tvivl om kvaliteten af LOQ, idet udvalget bemærkede den manglende specifikationsoversigt og konkluderede, at lignende problemer med residualområder sandsynligvis vil påvirke flere forsøgspersoner end de fem, der allerede er identificeret. Værdierne for de farmakokinetiske parametre blev præsenteret, men uden nogen dokumentation for udregningen af disse, og de kan således ikke verificeres. Prøvetagningskemaet skulle dække tidskurven for plasmakoncentration længe nok til at give et pålideligt estimat af omfanget af den eksponering, der opnås, hvis AUC_t er mindst 80 % af AUC . Der blev ikke fremført nogen gyldige argumenter, der kunne retfærdiggøre manglen på pålidelige farmakokinetiske beregninger, da den LOQ-værdi, der blev anvendt i analysemetoden, ikke blev bestemt ud fra en valideringsproces, men vilkårligt accepteret som 5 ng/ml (den laveste kalibrator). Hvis metodens faktiske LOQ er meget lavere end antaget, kan det resultere i en meget større fejlmargen, særligt ved bestemmelse af den terminale fase af den ekstrapolerede linje og residualområdet. Konfidensintervalområdet for det samlede område og residualområdet kan hverken forklare eller forbedre troværdigheden af beregningernes, særligt fordi der ikke blev fremlagt estimatorpunkter. Rigtigheden af estimatorpunkt-beregningerne kunne ikke bestemmes, og der foreligger ingen oversigt over specifikationsberegningerne for analysen af varians og intra- og intervariabilitet, individuelle ratios og forskelle for farmakokinetiske parametre. CHMP er af den opfattelse, at den manglende vurdering af estimatorerne for analysen af kinetiske parametre gør det svært rigtigt at kunne bedømme dataene.

Endelig fremlagde ansøgeren ikke tilstrækkelige oplysninger om prøvestørrelsen, styrketesten eller koefficienterne for inter- og intravariabilitet. Der blev fremlagt visse variabilitetskoefficienter og data om variabilitet for de primære farmakokinetiske parametre for moderstoffet, men deres oprindelse kunne ikke fastslås. På grund af disse uafklarede spørgsmål og manglen på dokumentation kunne CHMP ikke anse Prokanazol som bioækvivalent med referencepræparatet, og udvalget mente, at der var behov for yderligere data, før man kunne vedtage en udtalelse. CHMP vedtog derfor en liste med uafklarede spørgsmål:

1. Der bedes fremlagt beregninger af følgende, efter at frivillige forsøgspersoner med værdier under LOQ er frasorteret: a. AUCinf; b. AUCt; c. Cmax
2. Der bedes fremlagt rådata for alle frivillige forsøgspersoner, der er anvendt ved beregningerne.

Ansøgeren indsendte værdier for Cmax, AUCt og AUCinf for alle frivillige forsøgspersoner og anførte, at undersøgelsens design omfattede prøvetagningstidspunkter i absorptionsfasen og den sene eliminationsfase, således at der kunne anvendes resultater, der ikke oversteg grænsen for kvantificering. Som følge heraf havde alle eller næsten alle de frivillige forsøgspersoner ét eller flere punkter med værdier under grænsen for kvantificering (BLQ). Frivillig forsøgsperson nummer 24 havde en mindsket absorption, hvor 52 % af prøvetagningstidspunkterne var under BLQ, og kun ét prøvetagningstidspunkt gav kvantificerbare værdier fra personens maksimale koncentration. Følgelig kan WinNonlin ikke beregne andelen af areal under kurven i et uendeligt interval, og AUCinf synes derfor at mangle. Analysecentret forelægger kun numeriske resultater, når koncentrationen ikke er BLQ, så det er ikke muligt at foretage nogen beregninger med disse resultater. En mere detaljeret analyse af de kvantificerbare bestemmelser indikerede, at, for referenceformuleringen nåede 4 ud af 9 koncentrationer ikke værdier over 4xLOQ, og ingen koncentrationer i testformuleringen nåede disse værdier. Det er således umuligt at beregne et hvilket som helst AUC med blot et minimum af pålidelighed. Interpatientvariabiliteten i serumkoncentrationer efter oral administration af itraconazol er beskrevet i litteraturen, og den er mest udtalt med kapselformuleringen (forskelle på op til 15 gange). Derfor blev resultaterne af farmakokinetik og bioækvivalens analyseret med alle de tilgængelige data fra 35 af de 36 frivillige forsøgspersoner, der indgik i undersøgelsen, efter at man havde frasorteret forsøgsperson nummer 24, som viste et tydeligvis atypisk mønster, som forhindrede evaluering af areal under kurven. Konfidensintervallerne og værdien af relativ biotilgængelighed for de tre parametre (Cmax, AUCt og AUCinf) blev fremlagt. Ansøgeren fremlagde også rådata for alle frivillige forsøgspersoner, efter CHMP's anmodning.

CHMP bemærkede, at der ikke blev anvendt værdier under det estimerede LOQ på 5 ng/ml, og at den mindste værdi over LOQ blev anvendt til estimering af AUCinf. Det var ikke nødvendigt at fjerne nogen frivillige forsøgspersoner som følge af misfortolkning eller forkert brug af værdier under LOQ, og ansøgeren fremlagde desuden de beregnede 90 %-konfidensintervaller for alle 36 forsøgspersoner og ved eksklusion af forsøgsperson nummer 24. CHMP genbereggede 90 %-konfidensintervallerne og kom frem til lignende resultater som ansøgeren. Bioækvivalensen kan derfor betragtes som værende bevist for de 35 forsøgspersoner, som indgik i analysen. Det er dog ikke acceptabelt at ekskludere forsøgsperson nummer 24 på grund af lave plasmakoncentrationer af itraconazol. I henhold til CHMP EWP-PK-undergruppens dokument med spørgsmål og svar vedrørende retningslinjer for farmakokinetik og bioækvivalens kan det ikke retfærdiggøres at ekskludere data og kan ikke accepteres alene på baggrund af statistisk analyse eller farmakokinetik, da det er umuligt at skelne mellem formuleringens virkninger og farmakokinetiske virkninger. Acceptable forklaringer på, hvorfor man ekskluderer farmakokinetiske data eller ekskluderer en forsøgsperson, ville være protokolovertrædelser, som der ikke er observeret nogen af i denne undersøgelse. Når man medtager data for forsøgsperson nummer 24, kan bioækvivalensen ikke bevises, eftersom 90 %-konfidensintervallet for AUC og Cmax derved falder uden for det normale acceptkriterie på 80-125 %. Således er spørgsmålet om den potentielt alvorlige risiko for folkesundheden på grund af manglende bioækvivalens fortsat ubesvaret. På baggrund af de samlede data fra alle 36 forsøgspersoner er bioækvivalensen ikke blevet bevist, og benefit-/risk-forholdet for dette generiske produkt må som sådan anses for negativt.

BEGRUNDELSER FOR NEGATIV UDTALELSE

CHMP konkluderede, at bioækvivalensen mellem test- og referenceproduktet ikke er blevet tilstrækkeligt bevist, og at produktet som sådan ikke kan godkendes til de søgte indikationer.

Ud fra følgende betragtninger:

- af CHMP konkluderede, at bioækvivalensen ikke kunne påvises,
- eksklusionen af en forsøgsperson uden for hovedgruppen accepteres ikke, da dataene skal fortolkes i deres helhed,
- benefit/risk-forholdet for de generiske produkt Prokanazol anses for at være negativt,

CHMP har anbefalet, at der gives afslag på markedsføringstilladelse i de berørte medlemsstater samt suspendering af markedsføringstilladelse i de medlemsstater, hvor produktet er godkendt på nuværende tidspunkt, for Prokanazol og tilknyttede navne (se bilag I).

BILAG III

**BETINGELSER FOR OPHÆVELSE AF SUSPENDERINGEN AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

De nationale kompetente myndigheder, koordineret af referencemedlemsstaten, skal sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaverne af markedsføringstilladelsen:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende resultatet af en korrekt udført bioækvivalensundersøgelse i overensstemmelse med CHMP EWP-PK-undergruppens dokument med spørgsmål og svar vedrørende retningslinjer for farmakokinetik og bioækvivalens.