

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ(-ΕΣ),
ΤΙΣ(ΤΗΝ) ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ(-Α) ΤΩΝ (ΤΟΥ) ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ (-ΟΥ) ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ(-ΟΣ),
ΤΗΝ(ΤΙΣ) ΟΔΟ(-ΟΥΣ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΝ(ΤΟΥΣ) ΑΙΤΟΥΝΤΑ(-ΕΣ)/ΤΟΝ(ΤΟΥΣ)
ΚΑΤΟΧΟ(-ΟΥΣ) ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Τσεχική Δημοκρατία	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Πράγα 4		Prokanazol	100 mg	Σκληρά καψάκια	Από το στόμα
Λετονία		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Πράγα 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Σκληρά καψάκια	Από το στόμα
Λιθουανία		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Πράγα 4	Prokanaz	100 mg	Σκληρά καψάκια	Από το στόμα
Πολωνία		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Πράγα 4	Prokanazol	100 mg	Σκληρά καψάκια	Από το στόμα
Σλοβακική Δημοκρατία		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Πράγα 4	Prokanazol	100 mg	Σκληρά καψάκια	Από το στόμα
Σλοβενία		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Πράγα 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Σκληρά καψάκια	Από το στόμα

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ PROKANAZOL ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Η ιτρακοναζόλη είναι ενεργό αντιμυκητιασικό φάρμακο έναντι λοιμώξεων που προκαλούνται από δερματόφυτα, ζυμομύκητες, *Aspergillus* spp, *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* και διάφορους άλλους τύπους ζυμομυκήτων και μυκήτων. Η μέγιστη βιοδιαθεσιμότητα της ιτρακοναζόλης από το στόμα επιτυγχάνεται όταν τα καψάκια λαμβάνονται αμέσως μετά από ένα πλήρες γεύμα. Τα ανώτερα επίπεδα στο πλάσμα παρατηρούνται εντός 3 έως 4 ωρών από τη λήψη της δόσης από το στόμα. Η υδροξυ-ιτρακοναζόλη, ένας από τους μεταβολίτες, παρουσιάζει *in vitro* αντιμυκητιασική δραστηριότητα παρόμοια με αυτήν της ιτρακοναζόλης.

Το προϊόν έλαβε άδεια κυκλοφορίας στο κράτος μέλος αναφοράς δυνάμει του άρθρου 10.1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η δε αίτηση υποβλήθηκε στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης. Η διαφωνία μεταξύ των ενδιαφερόμενων κρατών μελών σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία του Prokanazol με το αρχικό προϊόν διατηρήθηκε, καθώς δεν μπορούσε να επιτευχθεί συμφωνία σε ό,τι αφορά τα όρια ποσοτικοποίησης της ιτρακοναζόλης, την επικύρωση της μεθόδου υπολογισμού του λόγου C_x/L_z (C_x είναι η τελευταία αξιολογήσιμη συγκέντρωση και L_z η τελευταία εκθετική σταθερά αποβολής) ή την τεκμηρίωση των τιμών καταλοίπων AUC πάνω από 20% της συνολικής AUC. Ως εκ τούτου, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP και καταρτίστηκε κατάλογος ερωτημάτων:

Ζητήθηκε από τον αιτούντα να τεκμηριώσει τα αποτελέσματα της μελέτης βιοϊσοδυναμίας που παρουσίασε, κυρίως του υπολογισμού της AUC_{inf} και της λ_z (τελευταία εκθετική σταθερά αποβολής), καθώς και να υποβάλει όλα τα δεδομένα της AUC_i. Ο υπολογισμός της AUC_{inf} και της λ_z μπορεί να επηρεάζεται από το γεγονός ότι ορισμένοι ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν τη φάση αποβολής, κυρίως λόγω της αυθαίρετης αποδοχής του ορίου ποσοτικοποίησης. Επιπλέον, σε ορισμένους εθελοντές (βάσει των υποβληθέντων δεδομένων) η τελική φάση προέκυψε από τη C_{max}.

Ο αιτών δήλωσε ότι επειδή η μέθοδος υπολογισμού της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) δεν περιγράφεται στον ευρωπαϊκό οδηγό (EMA), χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος που περιγράφεται στον οδηγό του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) (σελίδα 9, παράγραφος III.A.8c), με το λογισμικό WinNonlin το οποίο χρησιμοποιεί το δομοστοιχείο NCA («Μη διαμερισματική ανάλυση»). Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της «τελευταίας εκθετικής σταθεράς αποβολής» στο δομοστοιχείο NCA βασίζεται στην παλινδρόμηση των ελαχίστων τετραγώνων και ο προσδιορισμός μέσω του συντελεστή καθορισμού (τετράγωνο του R) έγινε συναρτήσει του αριθμού των σημείων που χρησιμοποιήθηκαν για τους υπολογισμούς. Ο αιτών παρείχε επίσης κάθε είδους φαρμακοκινητικές παραμέτρους, μεταξύ άλλων, την περιοχή κάτω από την καμπύλη μέχρι την τελευταία ποσοτικοποιημένη συγκέντρωση (AUC_i).

Σε ό,τι αφορά τη δήλωση ότι ορισμένοι εθελοντές δεν ολοκλήρωσαν τη φάση αποβολής, ο αιτών έκρινε ότι στην αξιολόγηση κάθε εθελοντή σε ό,τι αφορά την ολοκλήρωση ή μη της φάσης αποβολής πρέπει να ληφθούν υπόψη τα πειραματικά σημεία του δείγματος και οι τιμές συγκέντρωσης που προέκυψαν. Παρομοίως, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη η τελευταία ποσοτικοποιημένη συγκέντρωση σε σύγκριση με την τιμή του κατώτερου ορίου ποσοτικοποίησης (LLOQ). Όπως διατυπώθηκε στο πρωτόκολλο της δοκιμής, η διάρκεια ημιζωής του φαρμάκου είναι περίπου 26 ώρες. Στη μελέτη του αιτούντα, ο μέσος όρος των αποτελεσμάτων αυτής της φαρμακοκινητικής παραμέτρου ήταν 19,3 και 19,0 ώρες για τις ουσίες αναφοράς και δοκιμής, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, η επιλογή του τελευταίου σημείου του δείγματος στις +96 ώρες αντιστοιχεί σε περισσότερο από 3 φορές τη διάρκεια ημιζωής (βάσει των εκ των προτέρων θεωρητικών πληροφοριών) και σε περισσότερο από 5 φορές τη διάρκεια ημιζωής (βάσει των πειραματικών τιμών που προέκυψαν από τη μελέτη). Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις (65/70), οι τιμές που προέκυψαν δεν ήταν υψηλότερες από 3 φορές το LLOQ και σε καμία περίπτωση το τελευταίο ποσοτικοποιημένο δείγμα δεν ήταν μεγαλύτερο από 4 φορές το LLOQ. Ο αιτών συμπεριέλαβε δεδομένα για τη συγκέντρωση στο τελευταίο

ποσοτικοποιήσιμο σημείο (Clast), υποβάλλοντας την τελευταία ποσοτικοποιημένη συγκέντρωση για κάθε εθελοντή και σκεύασμα, καθώς και τα ατομικά ημιλογαριθμικά φαρμακοκινητικά στοιχεία.

Σε ό,τι αφορά την αυθαίρετη αποδοχή του κατώτερου ορίου ποσοτικοποίησης (LLOQ), ο αιτών έκρινε ότι το LLOQ ικανοποιεί τις απαιτήσεις που εισηγείται ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων σχετικά με την «απόκριση σε σύγκριση με τη μη απόκριση» και την «ορθότητα και ακρίβεια». Ο αιτών υποστήριξε ότι η ικανοποίηση αμφοτέρων των όρων επιβεβαιώνεται και ότι η ακρίβεια μπορεί να εκτιμηθεί. Ο αιτών υπέβαλε αμφοτέρες τις τιμές (ορθότητα και ακρίβεια) και για τα δύο προϊόντα (υδροξυ-ιτρακοναζόλη και ιτρακοναζόλη) από τα 6 χρωματογραφήματα που πραγματοποιήθηκαν.

Σε ό,τι αφορά την τελική φάση που προκύπτει από τη C_{max} σε ορισμένους εθελοντές, αυτή θα μπορούσε να αποτελέσει αντικείμενο ανησυχίας εάν η φαρμακοκινητική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε ήταν διαμερισματική, καθώς σε αυτήν την περίπτωση θα υποδήλωνε ότι δεν υπάρχει φάση ταχείας διάθεσης σε αυτούς τους εθελοντές σε σύγκριση με τους υπόλοιπους. Η φαρμακοκινητική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, σύμφωνα με τις συστάσεις των ρυθμιστικών οργανισμών, ήταν μη διαμερισματική και μη μοντελοποιημένη. Βάσει αυτής της προσέγγισης, η παλινδρόμηση με την καλύτερη προσαρμογή επιλέγεται από τα πειραματικά δεδομένα προκειμένου να παράσχει αξιόπιστη εκτίμηση της σταθεράς αποβολής και, κατά συνέπεια, των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που απορρέουν από αυτήν.

Η CHMP έκρινε ότι οι εφαρμοζόμενες μέθοδοι για τον υπολογισμό της AUC_t και της AUC_{inf} καθώς και της «τελευταίας εκθετικής σταθεράς αποβολής» θεωρούνται πρότυπες και γενικά αποδεκτές μέθοδοι και επεσήμανε ότι υποβλήθηκαν τα δεδομένα που ζητήθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν δε τουλάχιστον 3 σημεία δεδομένων για την εκτίμηση της φάσης αποβολής. Επιπλέον, η διάρκεια ημιζωής της ιτρακοναζόλης είναι περίπου 26 ώρες και τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 3 φορές μεγαλύτερο από τη διάρκεια ημιζωής. Η ιτρακοναζόλη καταδεικνύει έναν μάλλον μεγάλο t_{max} (περίπου 6 ώρες) λόγω της μεγάλης διάρκειας ημιζωής. Ωστόσο, η εκτίμηση της AUC ήταν τουλάχιστον 4 φορές μεγαλύτερη από τον t_{max} , υποδεικνύοντας ότι σε αυτά τα υποκείμενα το φάρμακο έχει απορροφηθεί από τη γαστρεντερική οδό, καθώς και ότι η συμπεριφορά του φαρμάκου στον οργανισμό δεν εξαρτάται από τις διαφορές μεταξύ των 2 σκευασμάτων.

Ωστόσο, η CHMP επεσήμανε ότι ο αιτών δεν προσδιόρισε επαρκώς τα όρια ποσοτικοποίησης και δεν παρείχε λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την επιλογή των σημείων υπολογισμού της τελικής φάσης, ούτε των σημείων που επελέγησαν για τα ατομικά προφίλ και τμήματα της καμπύλης. Ως εκ τούτου, δεν είναι γνωστός ο τρόπος υπολογισμού της τελικής φάσης και της περιοχής καταλοίπων. Συνεπώς, το πρόβλημα δεν είναι μόνο τα πέντε υποκείμενα από τον αρχικό φάκελο αλλά και η απουσία φαρμακοκινητικών υπολογισμών. Η CHMP εξέφρασε τις αμφιβολίες της σχετικά με την ποιότητα των ορίων ποσοτικοποίησης, επισημαίνοντας την έλλειψη περιλήψης προδιαγραφών και απεφάνθη ότι παρόμοια προβλήματα σχετικά με περιοχές καταλοίπων είναι δυνατόν να επηρεάσουν και άλλα υποκείμενα πέρα από τα πέντε που έχουν ήδη προσδιορισθεί. Παρουσιάστηκαν οι τιμές για τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους χωρίς ωστόσο τεκμηρίωση για τον τρόπο υπολογισμού τους, γεγονός που απέτρεψε την επαλήθευσή τους. Το πρόγραμμα δειγματοληψίας πρέπει να καλύπτει σε μεγάλο βαθμό την καμπύλη του χρόνου συγκέντρωσης στο πλάσμα ώστε να παρέχει αξιόπιστη εκτίμηση του εύρους έκθεσης που επιτυγχάνεται όταν η AUC_t είναι τουλάχιστον 80% της AUC_{∞} . Δεν διατυπώθηκε κανένα έγκυρο επιχείρημα για την αιτιολόγηση της έλλειψης αξιόπιστων φαρμακοκινητικών υπολογισμών, καθώς η τιμή για το όριο ποσοτικοποίησης που χρησιμοποιήθηκε στην αναλυτική μέθοδο δεν προσδιορίστηκε βάσει μιας διαδικασίας επικύρωσης, αλλά αυθαίρετα έγινε αποδεκτή η τιμή 5 ng/ml (ο χαμηλότερος βαθμονομητής). Εάν το πραγματικό όριο ποσοτικοποίησης της μεθόδου είναι κατά πολύ μικρότερο από το υποτιθέμενο, ενδέχεται να οδηγήσει σε μεγαλύτερο παράγοντα σφάλματος, ειδικότερα για τον προσδιορισμό της τελικής φάσης της γραμμής παρεκβολής και της περιοχής καταλοίπων. Το εύρος του διαστήματος εμπιστοσύνης για τη συνολική περιοχή και την περιοχή καταλοίπων δεν εξηγεί ούτε βελτιώνει την αξιοπιστία των υπολογισμών, ιδίως λόγω του ότι δεν υποβλήθηκαν σημεία εκτίμησης. Η ορθότητα των υπολογισμών των σημείων εκτίμησης δεν μπορεί να αξιολογηθεί και δεν υπάρχει καμία σύνοψη των προδιαγραφών που αφορούν τους υπολογισμούς για την ανάλυση της διασποράς, της ενδο- και της δια-μεταβλητότητας, των ατομικών λόγων και των διαφορών των φαρμακοκινητικών παραμέτρων. Η CHMP κρίνει ότι η έλλειψη αξιολόγησης των

σημείων εκτίμησης της ανάλυσης κινητικών παραμέτρων παρεμποδίζει την ορθή αξιολόγηση των δεδομένων.

Συμπερασματικά, ο αιτών δεν παρείχε επαρκείς πληροφορίες σχετικά με το μέγεθος του δείγματος, την ισχύ της δοκιμής ή τους συντελεστές δια- και ενδο-μεταβλητότητας. Υποβλήθηκαν ορισμένοι συντελεστές μεταβλητότητας και δεδομένα μεταβλητότητας των βασικών φαρμακοκινητικών παραμέτρων του αρχικού φαρμάκου, αλλά η προέλευσή τους δεν μπορούσε να προσδιοριστεί. Λόγω αυτών των σημαντικών ανησυχιών και της έλλειψης τεκμηρίωσης, η CHMP δεν μπορούσε να κρίνει εάν το Prokanazol είναι βιοϊσοδύναμο με το προϊόν αναφοράς και έκρινε ότι πριν από την έκδοση γνώμης απαιτούνται περισσότερα δεδομένα. Ως εκ τούτου, η CHMP κατάρτισε έναν κατάλογο σημαντικών ζητημάτων:

1. Να υπολογισθούν οι ακόλουθες παράμετροι μετά την απομάκρυνση των εθελοντών που παρουσιάζουν τιμές μικρότερες από το όριο ποσοτικοποίησης: α. AUC_{inf} , β. AUC_t , γ. C_{max}
2. Να υποβληθούν ανεπεξέργαστα δεδομένα για όλους τους εθελοντές που μετείχαν στους υπολογισμούς.

Ο αιτών υπέβαλε τιμές για τις C_{max} , AUC_t και AUC_{inf} όλων των εθελοντών και δήλωσε ότι ο σχεδιασμός της μελέτης περιλάμβανε χρόνους δειγματοληψίας στις φάσεις απορρόφησης και της τελικής αποβολής προκειμένου να χρησιμοποιηθούν αποτελέσματα που δεν υπερβαίνουν το όριο ποσοτικοποίησης. Κατά συνέπεια, όλοι ή σχεδόν όλοι οι εθελοντές είχαν ένα ή περισσότερα σημεία με τιμές κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (BLQ). Ο εθελοντής με τον αριθμό 24 παρουσίασε μειωμένη απορρόφηση με 52% των σημείων δειγματοληψίας κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης και μόνο ένα σημείο δειγματοληψίας με ποσοτικοποιήσιμες τιμές στη μέγιστη συγκέντρωση. Ως αποτέλεσμα, το WinNonlin δεν μπορεί να υπολογίσει το τμήμα της περιοχής μέχρι το άπειρο και, ως εκ τούτου, η AUC_{inf} φαίνεται ως ελλιπής. Το αναλυτικό κέντρο δίνει αριθμητικά αποτελέσματα μόνο όταν η συγκέντρωση δεν είναι κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης, άρα δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιήσει υπολογισμούς με αυτά τα αποτελέσματα. Μια πιο λεπτομερής ανάλυση των ποσοτικοποιήσιμων προσδιορισμών κατέδειξε ότι στην περίπτωση του σκευάσματος αναφοράς, 4 από τις 9 συγκεντρώσεις δεν παρουσίασαν τιμές μεγαλύτερες από το τετραπλάσιο του ορίου ποσοτικοποίησης, ενώ στην περίπτωση του σκευάσματος δοκιμής καμία συγκέντρωση δεν έφτασε αυτά τα επίπεδα. Συνεπώς, είναι αδύνατον να υπολογιστεί η AUC έστω και με ελάχιστη αξιοπιστία. Η μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών (δια-μεταβλητότητα) σε ό,τι αφορά τις συγκεντρώσεις στον ορό μετά από τη χορήγηση ιτρακοναζόλης από το στόμα έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία και γίνεται περισσότερο αντιληπτή με τα καψάκια (έως και 15πλάσιες διαφορές). Συνεπώς, τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής και βιοϊσοδυναμίας αναλύθηκαν με όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για τους 35 από τους 36 εθελοντές που μετείχαν στη μελέτη, μετά από την εξαίρεση του εθελοντή 24 ο οποίος παρουσίασε ένα σαφώς μη τυπικό προφίλ απορρόφησης το οποίο απέτρεπε την αξιολόγηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη. Υποβλήθηκαν τα διαστήματα εμπιστοσύνης και οι τιμές της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας για τις 3 παραμέτρους (C_{max} , AUC_t και AUC_{inf}). Επίσης, ο αιτών υπέβαλε ανεπεξέργαστα δεδομένα για όλους τους εθελοντές, όπως του ζήτησε η CHMP.

Η CHMP επεσήμανε ότι δεν χρησιμοποιήθηκαν τιμές κάτω από το εκτιμώμενο όριο ποσοτικοποίησης των 5 ng/ml και ότι για τον υπολογισμό της AUC_{inf} χρησιμοποιήθηκε η τελευταία τιμή πάνω από το όριο ποσοτικοποίησης. Κανένας εθελοντής δεν εξαιρέθηκε λόγω παρερμηνείας ή λανθασμένης χρήσης των τιμών κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης και, επιπλέον, ο αιτών υπέβαλε τις τιμές των διαστημάτων εμπιστοσύνης 90% που υπολογίσθηκαν και για τα 36 υποκείμενα, με εξαίρεση του υποκειμένου 24. Η CHMP υπολόγισε εκ νέου τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% και βρήκε συγκρίσιμα αποτελέσματα με αυτά που υπέβαλε ο αιτών. Ως εκ τούτου, μπορεί να θεωρηθεί ότι η βιοϊσοδυναμία είναι αποδεδειγμένη για τα 35 υποκείμενα που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Ωστόσο, η εξαίρεση του υποκειμένου 24 λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεων ιτρακοναζόλης στο πλάσμα δεν είναι αποδεκτή. Σύμφωνα με το έγγραφο ερωτήσεων και απαντήσεων της υποομάδας της ομάδας εργασίας της CHMP για την αποτελεσματικότητα (EWP) σχετικά με την κατευθυντήρια γραμμή για τη φαρμακοκινητική, τη βιοδιαθεσιμότητα και τη βιοϊσοδυναμία, ο αποκλεισμός δεδομένων δεν δικαιολογείται και δεν μπορεί να γίνει αποδεκτός βάσει της στατιστικής ανάλυσης ή μόνο για φαρμακοκινητικούς λόγους, επειδή είναι αδύνατον να γίνει διαχωρισμός

μεταξύ των αποτελεσμάτων των σκευασμάτων και των φαρμακοκινητικών αποτελεσμάτων. Οι αποδεκτές εξηγήσεις για τον αποκλεισμό φαρμακοκινητικών δεδομένων ή για τον αποκλεισμό ενός υποκειμένου θα αποτελούσαν παραβίαση του πρωτοκόλλου, κάτι που δεν παρατηρείται στη συγκεκριμένη μελέτη. Εάν συμπεριληφθούν και τα δεδομένα για το υποκείμενο 24, η βιοϊσοδυναμία δεν μπορεί να αποδειχθεί καθώς τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% για την AUC και την C_{max} δεν εμπεριέχονται στα συνήθη κριτήρια αποδοχής, ήτοι στο εύρος 80 – 125%. Ως εκ τούτου, εξακολουθεί να υφίσταται το ενδεχόμενο σοβαρού δυνητικού κινδύνου για τη δημόσια υγεία λόγω της έλλειψης αποδείξεων βιοϊσοδυναμίας. Βάσει του συνόλου των δεδομένων από τα 36 υποκείμενα, η βιοϊσοδυναμία δεν έχει αποδειχθεί και, για τον λόγο αυτό, η σχέση οφέλους-κινδύνου για το συγκεκριμένο γενόσημο προϊόν κρίνεται αρνητική.

ΛΟΓΟΙ ΕΚΔΟΣΗΣ ΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

Η CHMP έκρινε ότι η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς δεν έχει αποδειχθεί επαρκώς και, για τον λόγο αυτό, το προϊόν δεν μπορεί να θεωρηθεί αποδεκτό για τις αιτούμενες ενδείξεις.

Εκτιμώντας ότι

- η CHMP έκρινε ότι η βιοϊσοδυναμία δεν μπορεί να καταδειχθεί,
- ο αποκλεισμός ενός εξωκείμενου υποκειμένου δεν κρίνεται αποδεκτός, καθώς τα δεδομένα πρέπει να ερμηνεύονται στο σύνολό τους,
- η σχέση οφέλους-κινδύνου του γενόσημου προϊόντος Prokanazol κρίνεται αρνητική,

η CHMP εισηγήθηκε την άρνηση χορήγησης αδειών κυκλοφορίας για το Prokanazol και τις συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I) στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας στο κράτος μέλος αναφοράς, όπου επί του παρόντος το προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΟΡΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι εθνικές αρμόδιες αρχές, υπό τον συντονισμό του κράτους μέλους αναφοράς, πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πληρούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας ορθά διενεργούμενης μελέτης βιοϊσοδυναμίας, σύμφωνα με το έγγραφο ερωτήσεων και απαντήσεων της υποομάδας της ομάδας εργασίας της CHMP για την αποτελεσματικότητα (EWP) σχετικά με την κατευθυντήρια γραμμή για τη φαρμακοκινητική, τη βιοδιαθεσιμότητα και τη βιοϊσοδυναμία.