

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS,
VÍAS DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTES Y TITULARES DE LAS AUTORIZACIONES DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
República Checa	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4		Prokanazol	100 mg	Cápsulas duras	Vía oral
Letonia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Cápsulas duras	Vía oral
Lituania		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanaz	100 mg	Cápsulas duras	Vía oral
Polonia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol	100 mg	Cápsulas duras	Vía oral
República Eslovaca		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol	100 mg	Cápsulas duras	Vía oral
Eslovenia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Cápsulas duras	Vía oral

ANEXO II
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE PROKANAZOL Y NOMBRES ASOCIADOS (VÉASE ANEXO I)

El itraconazol es un antimicótico activo frente a las infecciones causadas por dermatofitos, levaduras, especies de *Aspergillus*, especies de *Histoplasma*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, especies de *Fonsecaea*, especies de *Cladosporium*, *Blastomyces dermatitidis* y algunas otras levaduras y hongos. La biodisponibilidad oral del itraconazol es máxima cuando las cápsulas se toman inmediatamente después de una comida completa. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 3 y 4 horas después de la administración de una dosis oral. Uno de los metabolitos es el hidroxitraconazol, que tiene una actividad antifúngica *in vitro* similar a la del itraconazol.

El producto fue autorizado en el Estado miembro de referencia en virtud de la Directiva 2001/83/CE, artículo 10, apartado 1, y la solicitud se presentó en los Estados miembros concernidos con arreglo al procedimiento de reconocimiento mutuo. No obstante, seguía habiendo discrepancias entre los Estados miembros concernidos respecto a la bioequivalencia de Prokanazol con el compuesto original, al no haberse llegado a un acuerdo sobre los límites de cuantificación del itraconazol, la validación del método de cálculo del cociente $C_x/\lambda z$ (donde C_x es la última concentración evaluable y λz , la última constante de eliminación exponencial) o la justificación de los valores del AUC residual por encima del 20% del AUC total. En consecuencia, el procedimiento se remitió al CHMP y se aprobó una lista de preguntas:

Se pide al solicitante que justifique los resultados del estudio de bioequivalencia presentado, en particular el cálculo del AUC_{inf} y de λz (última constante de eliminación exponencial), y que proporcione todos los datos del AUC_t . El cálculo del AUC_{inf} y de λz podría haber resultado afectado al no haberse alcanzado la fase de eliminación en algunos voluntarios, principalmente debido a la aceptación arbitraria del límite de cuantificación. Además, en algunos voluntarios (según los datos presentados) la fase terminal se calculó a partir de la $C_{máx}$.

El solicitante respondió que el método para calcular el área bajo la curva no aparece descrito en la guía europea (EMA), por lo que se utilizó el método descrito en la guía de la FDA (página 9, apartado III.A.8c) y se aplicó el programa informático WinNonlin, que utiliza el módulo NCA («análisis no compartimental»). El algoritmo utilizado para calcular la «última constante de eliminación exponencial» en el módulo NCA se basa en un método de regresión de mínimos cuadrados y ajuste por el coeficiente de determinación (R al cuadrado) como función del número de puntos empleados en los cálculos. El solicitante presentó además todos los parámetros farmacocinéticos, entre otros, el área bajo la curva hasta la última concentración cuantificada (AUC_t).

En cuanto a la afirmación de que no se había alcanzado la fase de eliminación en algunos voluntarios, el solicitante respondió que para saber si un voluntario ha alcanzado la fase de eliminación, hay que tener en cuenta los puntos de obtención de muestras experimentales y los valores de las concentraciones obtenidos. También es importante tener en cuenta la última concentración cuantificada, en comparación con el valor del límite inferior de cuantificación. Como se señalaba en el protocolo del ensayo, la semivida de eliminación del fármaco es de unas 26 horas. En el estudio del solicitante, los valores medios de este parámetro farmacocinético fueron de 19,3 horas con el compuesto de referencia y 19,0 horas con el compuesto de ensayo, respectivamente. Por tanto, el intervalo hasta el último punto de obtención de muestras a las +96 horas equivale a más de tres semividas (según la información teórica a priori) y a más de cinco semividas (según el valor experimental obtenido en el estudio). En casi todos los casos (65 de 70), los valores obtenidos no fueron más de 3 veces mayores que el límite inferior de cuantificación y en ningún caso la última muestra cuantificada superó dicho límite en más de 4 veces. El solicitante incluyó los datos de la C_{last} , que representa la última concentración cuantificada en cada voluntario, así como la formulación y las cifras farmacocinéticas semilogarítmicas individuales.

En cuanto a la aceptación arbitraria del límite inferior de cuantificación, el solicitante respondió que este límite cumple los requisitos recomendados por la FDA en relación con la «respuesta comparada con la respuesta del blanco» y la «precisión y exactitud». El solicitante alegó que se ha confirmado el cumplimiento de ambas condiciones y que se puede estimar la exactitud. El solicitante presentó ambos valores (precisión y exactitud) para los dos productos (hidroxitraconazol e itraconazol) a partir de los 6 cromatogramas obtenidos.

Podría ser motivo de preocupación que, en algunos voluntarios, la fase terminal se hubiera basado en la C_{\max} de haberse aplicado un análisis farmacocinético compartimental, puesto que indicaría la ausencia de una fase de eliminación rápida en esos casos, que sí habría existido en los demás. El análisis farmacocinético realizado, siguiendo las recomendaciones de las autoridades reguladoras, fue un análisis amodelístico no compartimental. Con este método, se conserva la regresión con el ajuste óptimo obtenida de los datos experimentales para proporcionar una estimación fiable de la constante de eliminación y, por tanto, de los parámetros farmacocinéticos derivados de ella.

El CHMP consideró que los métodos aplicados para el cálculo del AUC_t , el AUC_{\inf} y la «última constante de eliminación exponencial» son métodos normalizados y aceptados en general, y confirmó que se habían presentado los datos solicitados y se habían utilizado al menos tres puntos de datos para la estimación de la fase de eliminación. Además, la semivida de eliminación del itraconazol es aproximadamente de 26 horas y las muestras de sangre se obtuvieron durante un período equivalente a 3 semividas como mínimo. El itraconazol muestra un t_{\max} bastante prolongado (unas 6 horas) como resultado de la larga semivida de eliminación; sin embargo, el AUC estimado fue al menos cuatro veces mayor que el t_{\max} , lo que indica que en esos sujetos el fármaco se absorbe en el tubo digestivo y su cantidad en el organismo no depende de las diferencias entre las dos formulaciones.

Sin embargo, el CHMP consideró que el solicitante no había establecido correctamente los límites de cuantificación ni había proporcionado información detallada sobre la elección de los puntos utilizados para el cálculo de la fase terminal, ni sobre los puntos elegidos para obtener los perfiles y segmentos individuales. No se sabe, por tanto, cómo se calcularon la fase terminal y el área residual. El problema reside no sólo en los cinco sujetos del expediente original, sino también en la ausencia de cálculos farmacocinéticos. El CHMP expresó dudas sobre la calidad del límite de cuantificación, refiriéndose a la ausencia de especificaciones y concluyó que posiblemente ese problema con las áreas residuales afecte a otros sujetos, además de a los cinco ya identificados. El solicitante presentó los valores correspondientes a los parámetros farmacocinéticos, pero no documentó su método de cálculo, lo que impide su verificación. El programa de obtención de muestras debe abarcar la curva de la concentración plasmática frente al tiempo durante un período suficiente como para obtener una estimación fiable del grado de exposición que se consigue cuando el AUC_t es por lo menos el 80% del AUC_{∞} . El solicitante no presentó argumentos válidos que justificaran la ausencia de cálculos farmacocinéticos creíbles, ya que el valor del límite de cuantificación utilizado en el método analítico no se estableció mediante un proceso de validación, sino que se fijó arbitrariamente en 5 ng/ml (el calibrador más bajo). Si el límite de cuantificación real del método es muy inferior al supuesto, el factor de error podría ser mayor, sobre todo para la determinación de la fase terminal de la línea extrapolada y el área residual. El intervalo de confianza para las áreas total y residual no explica ni mejora la credibilidad de los cálculos, especialmente porque no se proporcionaron puntos de estimación. No se pudo evaluar si los cálculos de los puntos de estimación eran correctos, ni tampoco se resumen los cálculos especificados para el análisis de la varianza, la intravariabilidad y la intervariabilidad, los cocientes individuales y las diferencias en los parámetros farmacocinéticos. El CHMP considera que el hecho de no haberse evaluado los puntos de estimación en el análisis de los parámetros cinéticos dificulta la correcta evaluación de los datos.

En conclusión, el solicitante no presentó información suficiente sobre el tamaño de la muestra, la prueba de potencia ni los coeficientes de intervariabilidad e intravariabilidad. Se presentaron algunos coeficientes de variabilidad y datos sobre la variabilidad de los principales parámetros farmacocinéticos del fármaco original, pero no se pudo determinar su origen. Debido a estas cuestiones pendientes y a la falta de documentación, el CHMP no pudo considerar que Prokanazol fuera bioequivalente al producto de referencia

y concluyó que se necesitaban más datos para poder emitir un dictamen. En consecuencia, el CHMP aprobó una Lista de cuestiones pendientes:

- 1. Deben calcularse los siguientes parámetros, una vez retirados los voluntarios con valores por debajo del límite de cuantificación: a. AUC_{inf} ; b. AUC_t ; c. C_{max}*
- 2. Deben presentarse los datos brutos de todos los voluntarios utilizados para los cálculos.*

El solicitante presentó los valores de C_{max} , AUC_t y AUC_{inf} de todos los voluntarios y explicó que el diseño del estudio incluía la obtención de muestras en la fase de absorción y al final de la fase de eliminación, con objeto de utilizar resultados que no sobrepasaran el límite de cuantificación. Como consecuencia, todos o casi todos los voluntarios tenían uno o varios puntos con valores por debajo del límite de cuantificación. El voluntario número 24 mostró una absorción reducida, de forma que el 52% de las muestras estaba por debajo del límite de cuantificación y sólo una de ellas mostró valores cuantificables a partir de su concentración máxima. Como resultado, WinNonlin no puede calcular la parte del área hasta el infinito y, por esa razón, parece que falta el AUC_{inf} . El centro analítico produce sólo resultados numéricos cuando la concentración no está por debajo del límite de cuantificación, de manera que no se pueden realizar cálculos con esos resultados. Un análisis más detallado de las determinaciones cuantificables indicó que, en el caso de la formulación de referencia, 4 de 9 concentraciones no alcanzaron valores más de cuatro veces superiores al límite de cuantificación y ninguna alcanzó esos valores en el caso de la formulación de ensayo. Por tanto, no se puede calcular ningún valor del AUC con una mínima robustez. La variabilidad interindividual de la concentración sérica tras la administración oral de itraconazol está descrita en la bibliografía científica, y es mayor con la formulación en cápsulas (hasta 15 veces mayor). Por tanto, los resultados farmacocinéticos y de bioequivalencia se analizaron con todos los datos disponibles obtenidos de 35 de los 36 voluntarios que participaron en el estudio, después de retirar al voluntario 24, cuyo patrón de absorción claramente atípico impedía evaluar el área bajo la curva. Se proporcionaron los intervalos de confianza y el valor de la biodisponibilidad relativa para los 3 parámetros (C_{max} , AUC_t y AUC_{inf}). El solicitante presentó también los datos brutos de todos los voluntarios, como solicitaba el CHMP.

El CHMP constató que no se habían utilizado valores por debajo del límite de cuantificación estimado de 5 ng/ml y que para la estimación del AUC_{inf} se había utilizado el último valor por encima de dicho límite. No fue necesario retirar a ningún voluntario por una mala interpretación o por un uso incorrecto de los valores por debajo del límite de cuantificación y, además, el solicitante presentó los intervalos de confianza del 90% calculados para los 36 sujetos, con exclusión del sujeto 24. El CHMP recalculó los intervalos de confianza del 90% y obtuvo resultados similares a los presentados por el solicitante. Por consiguiente, se puede considerar demostrada la bioequivalencia para los 35 sujetos incluidos en el análisis. Sin embargo, la exclusión del sujeto 24 por sus bajas concentraciones plasmáticas de itraconazol no es aceptable. De conformidad con el documento de preguntas y respuestas del Grupo de expertos en farmacocinética del EWP del CHMP sobre la Directriz relativa a la biodisponibilidad y la bioequivalencia, la exclusión de los datos no se justifica ni puede aceptarse sobre la base del análisis estadístico o exclusivamente por razones farmacocinéticas, porque es imposible distinguir entre los efectos de la formulación y los efectos farmacocinéticos. La única explicación aceptable para la exclusión de datos farmacocinéticos o la exclusión de un sujeto sería una infracción del protocolo, que no se observa en este estudio. Cuando se incluyen los datos del sujeto 24, no se puede demostrar la bioequivalencia, ya que los intervalos de confianza del 90% para el AUC y la C_{max} quedan fuera de los criterios de aceptación normal del 80%-125%. Por consiguiente, sigue existiendo un riesgo grave potencial para la salud pública debido a la falta de bioequivalencia. Cuando se considera la totalidad de los datos de los 36 sujetos, no queda demostrada la bioequivalencia y, por tanto, la relación entre beneficio y riesgo para este producto genérico se considera negativa.

MOTIVOS DEL DICTAMEN DESFAVORABLE

El CHMP concluyó que la bioequivalencia entre el producto de ensayo y el producto de referencia no ha quedado debidamente demostrada y, por tanto, que no se puede aprobar el producto para las indicaciones solicitadas.

Considerando

- que el CHMP ha concluido que no se ha podido demostrar la bioequivalencia,
- que la exclusión de un sujeto con valores atípicos no es aceptable, ya que tiene que interpretarse la totalidad de los datos,
- que la relación entre beneficio y riesgo del producto genérico Prokanazol se considera negativa,

el CHMP ha recomendado denegar la concesión de las autorizaciones de comercialización en los Estados miembros concernidos y suspender la autorización de comercialización en el Estado miembro de referencia, donde el producto está actualmente autorizado, para Prokanazol y nombres asociados (véase Anexo I).

ANEXO III

**CONDICIONES PARA LA REVOCACIÓN DE LA SUSPENSIÓN DE LA AUTORIZACIÓN
DE COMERCIALIZACIÓN**

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deberán asegurarse de que los titulares de las autorizaciones de comercialización cumplan las siguientes condiciones:

El titular de la autorización de comercialización debe presentar los resultados de un estudio de bioequivalencia correctamente realizado, de conformidad con el documento de preguntas y respuesta del Grupo de expertos en farmacocinética del EWP del CHMP sobre la Directriz relativa a la biodisponibilidad y la bioequivalencia.