

I LISA

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE JA
MÜÜGILOA TAOTLEJATE / MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>ELi/EMPi liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Müügiloa taotleja</u>	<u>Ravimi nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Tšehhi Vabariik	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4		Prokanazol	100 mg	Kõvakapslid	Suukaudne
Läti		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Kõvakapslid	Suukaudne
Leedu		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanaz	100 mg	Kõvakapslid	Suukaudne
Poola		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanazol	100 mg	Kõvakapslid	Suukaudne
Slovakkia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanazol	100 mg	Kõvakapslid	Suukaudne
Sloveenia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Kõvakapslid	Suukaudne

II LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

PROKANAZOLI JA SARNASTE NIMETUSTE TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE (vt I LISA)

Itrakonasool on seentevastane ravim, mis on tõhus dermatofüütide, pärmseente, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*'e, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*'e ja muude pärmseente ning seente põhjustatud infektsioonide ravis. Ittrakonasooli biosaadavus suukaudsel manustamisel on suurim juhul, kui kapslid võetakse pärast sööki korraga sisse. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub suukaudsel manustamisel 3–4 tunni pärast. Ittrakonasooli üks metaboliite on hüdroksü-ittrakonasool, mille seentevastane toime *in vitro* on sarnane ittrakonasooliga.

Ravimi müügiluba väljastati viiteliikmesriigis direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 1 alusel ja müügiloa taotlus esitati asjaomastes liikmesriikides vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu. Asjaomased liikmesriigid jäid menetluse käigus Prokanazoli ja originaalravimi bioekvivalentsuse suhtes eriarvamusele, sest ühist seisukohta ei õnnestunud saavutada järgmistes küsimustes: ittrakonasooli määramispiiride (LOQ), viimase määratava kontsentratsiooni (C_x) ja viimase eksponentsiaalse eliminatsioonikonstandi (λ_z) suhtarvu arvutusmeetodi valideerimine ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) koguväärtusest enam kui 20% moodustavate AUC jääkväärtuste põhjendatus. Seetõttu suunati menetlus edasiseks arutamiseks inimravimite komiteele ja võeti vastu küsimuste loetelu:

„Müügiloa taotlejal palutakse põhjendada taotluses esitatud bioekvivalentsuuringu tulemusi, eelkõige aga selgitada näitajate AUC_{inf} ja λ_z (viimane eksponentsiaalne eliminatsioonikonstant) arvutamise meetodikat, ja esitada kõik andmed näitaja AUC_t kohta. Näitajate AUC_{inf} ja λ_z arvutamist võib mõjutada asjaolu, et osal vabatahtlikest ei saavutatud eliminatsioonifaasi, seda eelkõige määramispiiri meelevaldse valimise tõttu. Pealegi arvutati esitatud andmete kohaselt mõne vabatahtliku terminaalse faas maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) alusel.”

Müügiloa taotleja selgituste põhjal ei ole Euroopa juhendis (EMA) esitatud suuniseid kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) arvutamiseks ning seepärast kasutati USA toidu- ja raviameti (FDA) juhendis (lehekülj 9, paragrahv III.A.8c) kirjeldatud meetodit tarkvara WinNonlin abil, milles kasutatakse ruumilise jaotuseta analüüsimoodulit (*Non compartmental Analysis*, NCA). NCA-moodulis viimase eksponentsiaalse eliminatsioonikonstandi arvutamiseks kasutatav algoritm põhineb vähimruutude regressioonil ja selle kohandamisel determinatsioonikoefitsiendiga (R^2) arvutuses kasutatud määramispunktide funktsioonina. Müügiloa taotleja esitas kõik eri farmakokineetilised parameetrid, sealhulgas kontsentratsioonikõvera aluse pindala kuni viimase määratava kontsentratsioonini (AUC_t).

Väite kohta, et mõnel vabatahtlikul ei saavutatud eliminatsioonifaasi, vastas müügiloa taotleja järgmist: hinnates seda, kas vabatahtlikul saavutati eliminatsioonifaas või mitte, tuleb arvestada eksperimentaalseid proovivõtupunkte ja neis täheldatud kontsentratsioone. Peale selle on oluline võtta arvesse viimast määratud kontsentratsiooni võrreldes alumise määramispiiriga (*lower limit of quantification*, LLOQ). Uuringuprotokolli kohaselt on ravimi eliminatsiooni poolväärtusaeg umbes 26 tundi. Müügiloa taotleja teostatud uuringus olid selle farmakokineetilise parameetri keskmised väärtused uuritava ja võrdlusravimil vastavalt 19,3 ja 19,0 tundi. Seetõttu vastab uuringus kasutatud viimase proovi võtmise aeg (+96 tundi manustamisest) enam kui kolmekordsele poolväärtusajale (teoreetilise algteabe põhjal) ja enam kui viiekordsele poolväärtusajale (uuringus täheldatud eksperimentaalse väärtuse alusel). Peaaegu kõigil juhtudel (65/70) olid määratud väärtused väiksemad kui kolmekordne alumine määramispiir ning mitte ühelgi juhul ei olnud saadud väärtus suurem kui neljakordne alumine määramispiir. Müügiloa taotleja esitas ka igal vabatahtlikul iga ravimvormi korral määratud viimase plasmakontsentratsiooni (C_{last}) andmed ja individuaalsed poollogaritmilised farmakokineetilised näitajad.

Alumise määramispiiri meelevaldse valimise kohta vastas müügiloa taotleja, et alumine määramispiir vastab FDA soovitatavatele nõuetele „analüüdiga lahuse ja ilma analüüdita lahuse korral saadud vastuse võrdluse” ning meetodi „täpsuse ja õigsuse” kohta. Müügiloa taotleja väitis, et mõlemad tingimused on täidetud ja et saadud tulemuste õigsust on võimalik hinnata. Müügiloa taotleja esitas mõlemad väärtused (täpsus ja õigsus) mõlema määratud aine (hüdroksü-itrakonasool ja itrakonasool) kohta kuult kromatogrammilt.

Küsimusele mõne vabatahtliku puhul terminaalse faasi tuletamise kohta maksimaalsest plasmakontsentratsioonist (C_{max}) vastas müügiloa taotleja, et see võiks olla problemaatiline juhul, kui kasutatud farmakokineetiline analüüs oleks tehtud ruumilise jaotuvuse alusel, mis nimelt viitaks võimalusele, et kõnealustel vabatahtlikel ei esinenud teistega võrreldes ravimi kiiret jaotumisfaasi. Käesoleval juhul kasutati aga ravimiametite soovitatavat ruumilise jaotuseta farmakokineetilist analüüsi. Sellise lähenemisviisi korral saavutatakse parim regressiooni kohandamine eksperimentaalsete andmete abil, mis võimaldab usaldusväärselt hinnata eliminatsioonikonstanti ja sellest tulenevaid farmakokineetilisi parameetreid.

Inimravimite komitee leidis, et näitajate AUC_t ja AUC_{inf} ning viimase eksponentsiaalse eliminatsioonikonstandi arvutamiseks kasutatud meetodid on standardsed ja üldiselt aktsepteeritud meetodid, ning märkis, et müügiloa taotleja on esitanud küsitud andmed, kusjuures eliminatsioonifaasi hindamiseks kasutati vähemalt kolme määramispunkti. Peale selle on itrakonasooli poolväärtusaeg umbes 26 tundi ja vereproovid võeti ajavahemiku vältel, mis ületab eliminatsiooni poolväärtusaja vähemalt kolmekordselt. Pikast eliminatsiooni poolväärtusajast tulenevalt on itrakonasoolil ka üsna pikk näitaja t_{max} saavutamise aeg (umbes 6 tundi), aga kuna kontsentratsioonikõvera alust pindala hinnati ajavahemiku vältel, mis on vähemalt neli korda pikem kui näitaja t_{max} , siis näitab see, et neil uuritavatel oli ravim seedetraktist imendunud ning erinevused organismis ei sõltunud enam kahe ravimvormi erinevusest.

Siiski leidis inimravimite komitee, et müügiloa taotleja ei määranud määramispiire õigesti ega esitanud üksikasjalikke andmeid terminaalse faasi arvutamiseks kasutatud määramispunktide valiku ega individuaalse profiili ja selle segmentide määramispunktide valiku kohta. Seetõttu ei ole teada, kuidas terminaalne faas ja jääkpindala arvutati. Seega ei ole probleem mitte ainult viie uuritava algandmetes, vaid ka farmakokineetiliste arvutuste puudumises. Inimravimite komitee avaldas kahtlust määramispiiride kvaliteedi suhtes, märkides, et puuduvad kokkuvõtlikud spetsifikatsioonid, ning järeldas, et sarnane jääkpindala arvutamise probleem puudutab suure tõenäosusega ka teisi uuritavaid peale nimetatud viie. Müügiloa taotleja esitas küll farmakokineetiliste parameetrite väärtused, aga dokumente nende arvutamise kohta, mis võimaldaks esitatud andmete õigsuses veenduda, ta ei esitanud. Proovide võtmine peaks katma plasma kontsentratsioonikõvera piisaval määral, et võimaldada ekspositsioonimäära usaldusväärset hindamist, mis saavutatakse juhul, kui näitaja AUC_t moodustab vähemalt 80% näitajast AUC_{∞} . Usaldusväärsete farmakokineetiliste arvutuste puudumise põhjendamiseks ei esitanud müügiloa taotleja tõsiselt võetavaid põhjendusi, sest analüütilises meetodis kasutatud määramispiiri väärtus ei tulenenud mitte meetodi valideerimise protsessis saadud väärtusest, vaid selleks oli meelevaldselt valitud 5 ng/ml (kõige madalam kalibraator). Kui meetodi tegelik määramispiir on oluliselt väiksem kui eeldatud 5 ng/ml, suurendab see veategurit, eelkõige ekstrapoleeritud kõvera terminaalse faasi ja jääkpindala arvutamisel. Ka kogu- ja jääkpindala usaldusvahemikud ei kinnita ega tõsta arvutuste usaldusväärsust, sest ei ole esitatud hinnangupunkte. Hinnangupunktide arvutuste õigsust ei olnud võimalik hinnata ning puudub kokkuvõtte variatsioonianalüüsi ning intra- ja interindividuaalse varieeruvuse spetsifikatsioonide arvutustest, individuaalsetest suhtarvudest ning farmakokineetiliste parameetrite erinevustest. Inimravimite komitee leiab, et farmakokineetiliste parameetrite hinnanguväärtuste analüüsi puudumine takistab esitatud andmete nõuetekohast hindamist.

Kokkuvõttes ei esitanud müügiloa taotleja piisavaid andmeid valimi suuruse, statistilise jõu arvutuste ega inter- ja intraindividuaalse varieeruvuse kohta. Müügiloa taotleja esitas küll teatud varieeruvuskoeffitsiendid ja andmed itrakonasooli peamiste farmakokineetiliste parameetrite varieeruvuse kohta, aga nende päritolu ei olnud võimalik kindlaks teha. Tulenevalt nendest vastuseta küsimustest ning dokumentatsiooni puudumisest ei saanud inimravimite komitee otsustada, kas Prokanazol on võrdlusravimiga bioekvivalentne, ja otsustas,

et arvamuse avaldamiseks on vaja rohkem andmeid. Seetõttu esitas inimravimite komitee müügiloa taotlejale probleemsete küsimuste loetelu.

1. *Palun esitage järgmiste näitajate arvutused, kui andmestikust on eemaldatud viie vabatahtliku andmed, kelle väärtused jäid allapoole määramispiiri: a) AUC_{inf} ; b) AUC_t ; c) C_{max} .*
2. *Palun esitage algandmed kõigi arvutustes kasutatud vabatahtlike kohta.*

Müügiloa taotleja esitas näitajate C_{max} , AUC_t ja AUC_{inf} väärtused kõigi vabatahtlike kohta ja kinnitas, et uuringu ülesehitus hõlmas proovide võtmist imendumisfaasis ja hilises eliminatsioonifaasis, et kasutada tulemusi, mis ei ületaks määramispiiri. Seetõttu oli kõigil või peaaegu kõigil vabatahtlikel üks või mitu proovi, mille väärtus jäi allapoole määramispiiri. Vabatahtlikul nr 24 täheldati imendumise vähenemist, nii et 52% määramispunktides jäi saadud väärtus allapoole määramispiiri ja ainult ühes määramispunktis sai määrata ravimi sisaldust maksimaalse kontsentratsiooni korral. Tarkvaraga WinNonlin ei saa sellisel juhul arvutada kõvera alust pindala kuni lõpmatuseni, mistõttu ei saa näitaja AUC_{inf} väärtust esitada. Analüüsikeskus väljastab numbrilise tulemuse ainult juhul, kui kontsentratsioon ei jää allapoole määramispiiri, seetõttu ei ole nende tulemustega võimalik arvutusi teha. Üksikasjalikum analüüs näitas, et võrdlusravimvormi puhul ei ületatud neljal juhul üheksast neljakordset määramispiiri, samas kui uuritava ravimvormi puhul ei ületatud seda mitte ühelgi juhul. Seetõttu ei ole võimalik kontsentratsioonikõvera alust pindala lähteandmete alusel arvutada. Kirjanduses on andmeid patsientidele suukaudselt manustatud itrakonasooli plasmakontsentratsiooni suurte erinevuste kohta, mis on kõige suuremad just kapslite manustamisel (kuni 15-kordsed). Seetõttu analüüsiti farmakokineetilisi ja bioekvivalentsusandmeid 35 vabatahtlikul 36-st, jättes välja vabatahtliku nr 24, kellel täheldati äärmiselt ebatüüpilist imendumismudelit, mis ei võimaldanud kontsentratsioonikõvera alust pindala hinnata. Müügiloa taotleja esitas kolme näitaja (C_{max} , AUC_t ja AUC_{inf}) usaldusvahemikud ja suhtelise biosaadavuse väärtuse. Samuti esitas müügiloa taotleja inimravimite komitee palutud algandmed kõigi vabatahtlike kohta.

Inimravimite komitee märkis, et näitaja AUC_{inf} leidmiseks ei olnud kasutatud väärtusi, mis jääksid allapoole valitud määramispiiri 5 ng/ml, ning et selleks kasutati viimast väärtust, mis ületas määramispiiri. Mitte ühtegi vabatahtlikku ei olnud allapoole määramispiiri jäänud väärtuste väära tõlgendamise või kasutamise tõttu vaja arvutustest välja jätta, pealegi esitas müügiloa taotleja arvutused 90%-liste usaldusvahemike kohta kõigil 36 vabatahtlikul, jättes välja vabatahtliku nr 24. Inimravimite komitee tegi 90%-liste usaldusvahemike ümberarvutused ja sai müügiloa taotlejaga võrreldavad tulemused. Seega võib järeldada, et analüüsi kaasatud 35 vabatahtlikul on ravimite bioekvivalentsust tõendatud. Samas ei ole vabatahtliku nr 24 väljajätmine itrakonasooli väikese plasmakontsentratsiooni tõttu lubatav. Inimravimite komitee efektiivsuse töörühma farmakokineetika alamrühma biosaadavuse ja bioekvivalentsuse juhendit käsitleva teabedokumendi kohaselt ei ole andmete väljajätmine lubatav ja seda ei saa teha üksnes statistilise analüüsi eesmärgil või farmakokineetilistel põhjustel, sest ravimvormist tulenevaid toimeid ei ole võimalik eristada farmakokineetilistest toimetest. Farmakokineetilisi andmeid või uuritavaid võib välja jätta ainult juhul, kui tegemist on uuringuprotokolli rikkumisega, mida aga käesolevas uuringus ei esinenud. Võttes arvesse ka vabatahtliku nr 24 andmeid, ei ole uuritava ja võrdlusravimi bioekvivalentsust võimalik tõendada, sest näitajate AUC ja C_{max} 90%-lised usaldusvahemikud jäävad väljapoole tavapäraseid bioekvivalentsuse kriteeriume (80–125%). Seetõttu ei saa välistada bioekvivalentsuse puudumisest tulenevat tõsist ohtu inimtervisele. 36 vabatahtlikku hõlmavas andmekogumis ei ole ravimite bioekvivalentsust tõendatud, mistõttu võib järeldada, et kõnealuse geneerilise ravimi riski ja kasulikkuse suhe on negatiivne.

NEGATIIVSE ARVAMUSE PÕHJUSED

Inimravimite komitee otsustas, et uuritava ja võrdlusravimi vaheline bioekvivalentsus ei ole piisaval määral tõendatud, mistõttu ei saa ravimile taotletaval näidustusel müügiluba väljastada.

Arvestades, et

- inimravimite komitee arvates ei olnud bioekvivalentsus tõendatud,
- teistest oluliselt erinevate andmetega vabatahtliku väljajätmine arvutustest ei ole vastuvõetav, sest andmeid tuleb tõlgendada nende tervikkogumis,
- geneerilise ravimi Prokanazol riski ja kasulikkuse suhe on negatiivne,

soovitas inimravimite komitee müügiluba asjaomastes liikmesriikides mitte väljastada ning peatada Prokanazoli ja sarnaste nimetuste müügiluba viiteliikmesriigis, kus toodet praegu turustatakse (vt I lisa).

III LISA

MÜÜGILOA PEATAMISE OTSUSE TÜHISTAMISE TINGIMUSED

Liikmesriikide ravimiametid tagavad viiteliikmesriigi ravimiameti koordineerimisel, et müügiloa hoidjad täidavad järgmisi tingimusi.

Müügiloa hoidja esitab kooskõlas inimravimite komitee efektiivsuse töörühma farmakokineetika alamrühma biosaadavuse ja bioekvivalentsuse juhendit käsitleva teabedokumendiga nõuetekohaselt teostatud bioekvivalentsusuuringu tulemused.