

I. MELLÉKLET

**A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY/GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK MEGNEVEZÉSEIT,
GYÓGYSZERFORMÁJÁT/GYÓGYSZERFORMÁIT, HATÁSERŐSSÉGÉT/
HATÁSERŐSSÉGEIT, AZ ALKALMAZÁSI MÓDOT/MÓDOKAT, A
KÉRELMEZŐt/KÉRELMEZŐKET ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
TAGÁLLAMOK-BELI JOGOSULTJAIT TARTALMAZÓ LISTA**

<u>Tagállam EU/EGT</u>	<u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Törzskönyvezett) név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Cseh Köztársaság	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prága 4		Prokanazol	100 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Lettország		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prága 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Litvánia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prága 4	Prokanaz	100 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Lengyelország		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prága 4	Prokanazol	100 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Szlovák Köztársaság		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prága 4	Prokanazol	100 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás
Szlovénia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prága 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Kemény kapszula	Orális alkalmazás

II. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A PROKANAZOL ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD I. MELLÉKLET) Tudományos Értékelésének Átfogó Összegzése

Az itraconazol egy olyan antimikotikum, amely az alábbi gombák által okozott fertőzésekkel szemben mutat aktivitást: dermatofitonok, élesztőgombák, *Aspergillus* spp, *Histoplasma* spp, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* és számos más élesztőgomba és egyéb gomba. A szájon át adagolt itraconazol biológiai hasznosulása akkor a legnagyobb, ha a kapszulát közvetlenül egy teljes értékű étkezést követően veszik be. Szájon át történő bevételt követően 3-4 órán belül éri el a plazmában mérhető csúskoncentrációját. Egyik metabolitja a hidrox-iitraconazol, amely az itraconazzal összevethető *in vitro* gombaellenes hatással rendelkezik.

A 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése alapján engedélyezték a terméket a referencia tagállamban, és a kölcsönös elismerési eljárás keretében beterjesztették a kérelmet az érintett tagállamokban. Nézeteltérés maradt az érintett tagállamok között a Prokanazol és az originális készítmény biológiai egyenértékűsége tekintetében, mivel nem tudtak megállapodásra jutni az itraconazol mennyiségi meghatározásának korlátaival (LOQ), a C_x/λ_z arány számítási módszerének hitelesítésével (ahol a C_x az utolsó értékelhető koncentráció, míg a λ_z az utolsó exponenciális eliminációs állandó), vagy az AUC azon értékeinek indoklásával kapcsolatban, amelyek az össz-AUC 20%-a felett maradtak. Az eljárást ezért a CHMP elé terjesztették és egy kérdéslista elfogadásra került:

Felkérték a kérelmezőt, hogy indokolja meg a bemutatott biológiai egyenértékűségi vizsgálat eredményeit, főként az AUC_{inf} és a λ_z (az utolsó exponenciális eliminációs állandó) számítását, valamint nyújtsa be az összes AUC_r -adatot. Az AUC_{inf} és a λ_z számítását befolyásolhatta az a tény, hogy az eliminációs fázist nem sikerült elérni némelyik önkéntes esetében, főleg a mennyiségi meghatározás korlátjának (LOQ) önkényes megállapítása miatt. Egyes önkéntesek esetében továbbá (a benyújtott adatok alapján) a végső fázist a C_{max} -ból származtatták.

A kérelmező kijelentette, hogy mivel a görbe alatti terület kiszámításának módszerét nem részletezi az európai útmutató (EMA), ezért az FDA útmutatójában (9. oldal, III.A.8c bekezdés) foglaltakat használták, és a számításokat az NCA modul („nem kompartmentális elemzés”) alkalmazó WinNonlin szoftver segítségével végezték. Az „utolsó exponenciális eliminációs állandó” kiszámítására alkalmazott algoritmus az NCA modulban a legkisebb négyzetes regresszió alapul, amelyet a determinációs együtthatóval (R^2 -négyzet) korrigálnak a számításokban alkalmazott pontok számának függvényében. A kérelmező ezenfelül benyújtotta az összes különböző farmakokinetikai paramétert, többek között az utolsó meghatározott koncentrációig terjedő görbe alatti területet (AUC_t).

Azzal az állítással kapcsolatban, miszerint az eliminációs fázist nem érték el néhány önkéntes esetében, a kérelmező úgy vélte, hogy annak megítélésére, hogy egy önkéntes elérte-e az eliminációs fázist vagy sem, figyelembe kell venni a kísérlet mintavételi pontjait és a kapott koncentrációértékeket. Hasonlóképpen fontos figyelembe venni az utolsó meghatározott koncentrációt a mennyiségi meghatározás alsó szintjének (LLOQ) tükrében. Ahogyan azt a vizsgálati protokollban állították, a gyógyszer eliminációs felezési ideje körülbelül 26 óra. A kérelmező vizsgálatában ezen farmakokinetikai paraméter átlagos értéke 19,3 óra volt a referencia vegyületre, illetve 19,0 óra volt a vizsgálati vegyületre vonatkozóan. Eppen ezért, ha az utolsó mintavételi pontot +96 óránál választják meg, az több, mint 3 felezési időnek (előzetes elméleti adatok alapján), illetve több, mint 5 felezési időnek (a vizsgálatban kapott kísérleti érték alapján) felel meg. Közel minden esetben (65/70) a kapott eredmények nem voltak magasabbak, mint az LLOQ háromszorososa, és egyik esetben sem volt az utolsó meghatározott minta szintje magasabb az LLOQ négyszeresénél. A kérelmező a Clast-ra vonatkozó adatokat is becsatolt, amelyben megadták az összes meghatározott koncentrációt minden önkéntesre és készítményre vonatkozóan, valamint az egyedi, féllogaritmikus farmakokinetikai ábrákat is.

A mennyiségi meghatározás alsó szintjének (LLOQ) önkényes megválasztásával kapcsolatban a kérelmező úgy vélte, hogy a „válasz összehasonlítva a vakra adott válasszal” és a „precizitás és pontosság” tekintetében az LLOQ összhangban van az FDA által javasolt követelményekkel. A kérelmező azzal érvelt, hogy mindkét feltétel teljesítése megerősítést nyert, és azzal, hogy a pontosság megbecsülhető. A kérelmező mindkét termékre vonatkozóan (hidroxi-itakonazol és itakonazol) benyújtotta a 6 kromatogram alapján kapott mindkét értéket (precizitás és pontosság).

Az a tény, hogy bizonyos önkéntesekben a terminális fázisból származtatták a $C_{\max}$ -értéket, aggodalomra adhat okot abban az esetben, ha kompartmentális farmakokinetikai elemzést alkalmaztak, mivel ez azt sugallja, hogy a többi esettel összehasonlítva ezekben az esetekben nem volt gyors eloszlási fázis. A szabályozó szervek ajánlásainak megfelelően nem kompartmentális, nem modellező farmakokinetikai elemzést alkalmaztak. Ezen megközelítés alkalmazásával a regresszió, a legjobb korrekcióval együtt, visszatartásra került a kísérletes adatokból azért, hogy az eliminációs állandót és az abból származtatott farmakokinetikai paramétereket megbízhatóan becsülhessék meg.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy az AUC_t , az AUC_{inf} és az „utolsó exponenciális eliminációs állandó” kiszámítására alkalmazott módszerek szabványosak és általánosan elfogadottak, továbbá megjegyezte, hogy a kért adatokat benyújtották, és legalább 3 adatpontot használtak az eliminációs fázis becsléséhez. Továbbá az itakonazol eliminációs felezési ideje körülbelül 26 óra, és a vérmintákat az eliminációs felezési idő legalább háromszorosának megfelelő időtartam során vették le. Mivel az itakonazol eliminációs felezési ideje hosszú, ezért elég magas a $t_{\max}$ -értéke (körülbelül 6 óra), ugyanakkor az AUC becsült értéke a $t_{\max}$ -érték négyszerese volt, ami azt jelzi, hogy ezekben a vizsgálati alanyokban a gyógyszer a gyomor-bélrendszerből szívódott fel, és a gyógyszer eloszlása a szervezetben nem függ a két készítmény közötti különbségektől.

A CHMP ugyanakkor megjegyezte, hogy a kérelmező nem megfelelően határozta meg a LOQ-határokat és nem nyújtott be részletes információt a terminális fázis kiszámításához használt pontok kiválasztásával, valamint az egyedi profil és a szegmensek pontjainak kiválasztásával kapcsolatban sem. Éppen ezért nem ismert, hogy a terminális fázis és a maradványterület hogyan került kiszámításra. A probléma ugyanakkor nemcsak az, hogy az eredeti dokumentációban öt vizsgálati alany szerepel, hanem az is, hogy hiányoznak a farmakokinetikai számítások. A CHMP kétségeit fejezte ki a LOQ minőségével kapcsolatban, megjegyezve azt, hogy hiányoznak a tartalmi előírások, és arra a következtésre jutott, hogy a maradványterületekkel kapcsolatban valószínűleg hasonló problémák merülhetnek fel a már azonosított öt vizsgálati alanyon túlmenően is. A farmakokinetikai paraméterek adatait bemutatták, de nem csatoltak olyan dokumentumot a számításukkal kapcsolatban, amelynek következtében a felülvizsgálatot elkerülhetnék. A mintavétel ütemezésének olyan terjedelemben kell lefednie a plazmakoncentráció időgömbjét, hogy az az expozíció mértékének megbízható becslését adja. Ez abban az esetben áll fenn, ha az AUC_t értéke az AUC_{∞} értékének legalább 80%-a. Nem nyújtottak be megalapozott indoklást arra vonatkozóan, hogy igazolják a hiteles farmakokinetikai számítások hiányát, tekintettel arra, hogy az elemzési módszerben alkalmazott LOQ-értéket nem egy hitelesítési folyamat során határozták meg, hanem önkényesen 5 ng/ml-nek fogadták el (a legalacsonyabb szintű kalibrátor). Ha a módszer tényleges LOQ-értéke sokkal alacsonyabb, mint azt feltételezték, akkor ez nagyobb hibátényezőhöz vezethet, különös tekintettel az extrapolált vonal terminális fázisának és a maradványterület meghatározása során. A konfidencia-intervallum tartománya a teljes és a maradványterületekre vonatkozóan nem magyarázza meg és nem javítja a számítások hitelességét, különösen azért nem, mert nem adtak meg becslési pontokat. A becslési pontokkal kapcsolatos számítások helyességét nem lehetett megítélni, és nem nyújtották be a farmakokinetikai paraméterekre vonatkozó variancia-, intra- és intervariabilitás-elemzési számítások, egyedi arányok és különbségek összefoglalóját. A CHMP úgy ítélte meg, hogy a kinetikai paraméterek elemzésére vonatkozó becslési pontok hiányzó értékelése akadályozza az adatok helyes értékelését.

Összefoglalva, a kérelmező nem nyújtott be elégséges információt a mintaméretre, a vizsgálat erejére vagy az inter- és intravariabilitási együtthatókra vonatkozóan. Néhány variabilitási együtthatót és a fő farmakokinetikai paraméterek variabilitásával kapcsolatos adatot közöltek az alapkészítményre vonatkozóan, de ezek forrását nem lehetett meghatározni. Ezen jelentős aggályok és a dokumentáció hiánya miatt a CHMP nem dönthetett úgy, hogy a Prokanazol biológiailag egyenértékű a referenciakészítménnyel, és úgy ítélte

meg, hogy több adatra van szükség az előtt, hogy véleményt formálna ezzel kapcsolatban. A CHMP ezért elfogadta az alábbi megoldatlan kérdések listáját:

1. Kérjük, végezzék el az alábbi számításokat, miután kizárták azon önkénteseket, akiknek értékei a LOQ alatt vannak: a. AUC_{inf} ; b. AUC_t ; c. C_{max}
2. Kérjük, nyújtsa be a számításokhoz felhasznált összes önkéntes nyers adatait.

A kérelmező benyújtotta az összes önkéntes C_{max} -, AUC_t - és AUC_{inf} -értékét és kijelentette, hogy a vizsgálati terv tartalmazott felszívódási és késői eliminációs fázisokra eső mintavételi időpontokat azért, hogy olyan eredményeket alkalmazzassanak, amelyek nem lépik túl a mennyiségi meghatározás korlátját. Ennek következtében minden, vagy majdnem minden önkéntes rendelkezett egy vagy több olyan időponttal, amelynek értékei a mennyiségi meghatározás korlátja alatt (BLQ) voltak. A 24-es számú önkéntes csökkent felszívódást mutatott, mivel a mintavételi időpontok 52%-a minősült BLQ-nak, és csak egy olyan mintavételi időpontja volt, amelyből mérhető értékek származtak az illető önkéntes maximális koncentrációjára vonatkozóan. Ennek eredményeképpen a WinNonlin nem tudja kiszámítani a végtelenig terjedő területrészt, és ezért úgy tűnik, hogy az AUC_{inf} -érték hiányzik. Mivel az elemzőközpont csak számértékeket ad olyan esetben, amikor a koncentráció nem BLQ, ezért nem lehetséges számításokat alapozni ezekre az eredményekre. A mennyiségileg meghatározható mérések részletesebb elemzése azt mutatta, hogy a referenciakészítmény esetében 9-ből 4 koncentrációérték nem érte el a LOQ-érték 4-szeresénél magasabb szintet, míg a vizsgálati készítmény esetében egy sem érte el ezt a szintet. Így tehát lehetetlen olyan AUC-vel kapcsolatos számítást végezni, amely legalább minimális meggyőző erővel bír. Az irodalom beszámol a szérumkoncentrációk betegek közötti ingadozásáról (intervariabilitás), amely az itrakonazol szájon át történő adagolása után lép fel. Ez a kapszulasziszterelés esetében a legszembetűnőbb (akár 15-szörös különbségek). Ezért elemezték a farmakokinetikai és biológiai egyenértékűségi eredményeket, valamint az összes rendelkezésre álló adatot, amelyet a 36 vizsgálatba bevont önkéntesből 35 esetben nyertek, miután a 24-es számú önkéntes adatait kizárták, mivel azok egyértelműen rendellenes felszívódásra utaltak, ezzel lehetetlenné téve a görbe alatti terület értékelését. Benyújtották a 3 paraméterre (C_{max} , AUC_t és AUC_{inf}) vonatkozó konfidencia-intervallumokat és a relatív biológiai hasznosulás értéket. A CHMP kérésére a kérelmező továbbá benyújtotta az összes önkéntessel kapcsolatos nyers adatot.

A CHMP megállapította, hogy nem alkalmaztak olyan értékeket, amely a becsült 5 ng/ml-es LOQ-érték alatt volt, valamint azt, hogy a LOQ-érték feletti utolsó értéket alkalmazták az AUC_{inf} becsléséhez. Nem kellett egyetlen önkéntest sem kizárni a LOQ alatti értékek hibás értelmezése vagy helytelen alkalmazása miatt, továbbá a kérelmező benyújtotta mind a 36 vizsgálati alanyra, illetve a 24-es számú alany kizárásával számított 90%-os konfidencia-intervallumokat. A CHMP újból kiszámította a 90%-os konfidencia-intervallumokat és a kérelmező által benyújtottakkal összevethető eredményeket kapott. Ez alapján, a biológiai egyenértékűséget bizonyítottanak lehet tekinteni az elemzésbe bevont 35 vizsgálati alany esetében. Ugyanakkor nem elfogadható a 24-es számú alany kizárása az itrakonazol alacsony plazmakoncentrációja miatt. A CHMP EWP farmakokinetikai alcsoportja biológiai hasznosulással és biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos iránymutatásának kérdéseket és válaszokat tartalmazó dokumentumával összhangban az adatok kizárása nem indokolható és nem fogadható el kizárólag statisztikai elemzés vagy farmakokinetikai okok alapján, mivel lehetetlen különbségeket tenni az egyes készítményekből fakadó hatások és a farmakokinetikai hatások között. Farmakokinetikai adatok vagy egy alany kizárására adott elfogadható magyarázat a protokoll megszegése lehet, illetőleg viszont nem tapasztaltak ennél a vizsgálatnál. A 24-es számú alany adatainak bevonásával a biológiai egyenértékűség nem bizonyítható, mivel az AUC -re és a C_{max} -ra vonatkozó 90%-os konfidencia-intervallumok kívül esnek a 80-125%-ban meghatározott normális elfogadhatósági kritériumokon. Ebből kifolyólag a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat problémája a biológiai egyenértékűség bizonyíthatóságának hiányában megoldatlan marad. Mind a 36 vizsgálati alany adatainak összessége alapján a biológiai egyenértékűség nem nyert igazolást, így ezen generikus készítmény haszon/kockázat aránya kedvezőtlennek minősül.

A NEGATÍV VÉLEMÉNY INDOKOLÁSA

A CHMP úgy ítélte meg, hogy a vizsgálati és a referenciakészítmény közötti biológiai egyenértékűséget nem igazolták kellőképpen, ezért a termék nem engedélyezhető a kért javallatokban.

Mivel:

- a CHMP úgy ítélte meg, hogy a biológiai egyenértékűséget nem lehet igazolni,
- egy kiugró értékekkel bíró vizsgálati alany kizárása nem fogadható el, mivel az adatokat teljes egészében kell értelmezni,
- a Prokanazol generikus termék haszon/kockázat arányát kedvezőtlennek tartják,

a CHMP azt ajánlotta a Prokanazolra és a kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozóan, hogy az érintett tagállamokban tagadják meg a készítmény forgalomba hozatali engedélyének megadását, valamint abban a referencia tagállamban, ahol a termék jelenleg engedélyezett, függesszék fel a forgalomba hozatali engedélyt.

III. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY FELFÜGGESZTÉSE FEOLDÁSÁNAK FELTÉTELEI

A referencia tagállam által koordinált nemzeti illetékes hatóságok gondoskodnak arról, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai teljesítsék az alábbi feltételeket:

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy megfelelően elvégzett biológiai egyenértékűségi vizsgálat eredményét, amelynek összhangban kell lennie a CHMP EWP farmakokinetikai alcsoportja biológiai hasznosulással és biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos iránymutatásának kérdéseket és válaszokat tartalmazó dokumentumával.