

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DI FANTASIA, DELLA FORMA O DELLE FORME FARMACEUTICHE,
DEL DOSAGGIO O DEI DOSAGGI DEL MEDICINALE, DELLA VIA O DELLE VIE DI
SOMMINISTRAZIONE, DEL RICHIEDENTE O DEI RICHIEDENTI, DEL TITOLARE O DEI
TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI
MEMBRI**

<u>Stato Membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome (di fantasia)</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di sommministrazione</u>
Repubblica ceca	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4		Prokanazol	100 mg	Capsule dure	Uso orale
Lettonia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Capsule dure	Uso orale
Lituania		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanaz	100 mg	Capsule dure	Uso orale
Polonia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol	100 mg	Capsule dure	Uso orale
Repubblica slovacca		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol	100 mg	Capsule dure	Uso orale
Slovenia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Capsule dure	Uso orale

ALLEGATO II
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI PROKANAZOL E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (VEDI ALLEGATO I)

Itraconazolo è un antimicotico che agisce nelle infezioni causate da dermatofiti, lieviti, *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* e vari altri lieviti e funghi. La biodisponibilità orale di itraconazolo è massima quando le capsule sono assunte immediatamente dopo un pasto completo. I picchi plasmatici vengono raggiunti da 3 a 4 ore dopo l'assunzione di una dose orale. Uno dei metaboliti è idrossi-itraconazolo, che *in vitro* mostra un'attività antimicotica paragonabile a quella di itraconazolo.

Il prodotto è stato autorizzato nello Stato membro di riferimento ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, e la domanda di autorizzazione è stata presentata negli Stati membri interessati seguendo la procedura di mutuo riconoscimento. Persisteva un dissenso tra gli Stati membri interessati sulla bioequivalenza tra Prokanazol e il farmaco originario, dal momento che non si era potuto raggiungere un accordo sui limiti di quantificazione (LOQ) per itraconazolo, sulla convalida del metodo usato per calcolare il rapporto C_x/λ_z (dove C_x è l'ultima concentrazione rilevabile e λ_z è l'ultima costante di eliminazione esponenziale) o sulla giustificazione dei valori di AUC residui sopra il 20% dell'AUC totale. La procedura è stata quindi deferita al CHMP ed è stato adottato un elenco di domande:

Si invita il richiedente a giustificare i risultati dello studio presentato sulla bioequivalenza, specialmente il calcolo di AUC_{inf} e λ_z (ultima costante di eliminazione esponenziale), e a fornire tutti i dati di AUC_t . Il calcolo di AUC_{inf} e λ_z potrebbe essere influenzato dal fatto che la fase di eliminazione non è stata raggiunta in alcuni volontari, soprattutto perché si è arbitrariamente adottato il limite di quantificazione (LOQ). Inoltre, in alcuni volontari (secondo i dati forniti) la fase terminale è stata derivata da C_{max} .

Il richiedente ha dichiarato che, poiché nelle linee guida europee (EMA) non è descritto il metodo per calcolare l'area sotto la curva, è stato usato il metodo descritto nelle linee guida dell'FDA (pagina 9, paragrafo III.A.8c), applicando il software WinNonlin, che utilizza il modulo NCA ("Non Compartmental Analysis"). L'algoritmo usato per calcolare l'"ultima costante di eliminazione esponenziale" nel modulo NCA è basato sulla regressione lineare (metodo dei minimi quadrati), con la bontà dell'aggiustamento fornita dal coefficiente di determinazione (R^2) come funzione del numero di punti usati nei calcoli. Il richiedente ha inoltre presentato tutti i vari parametri farmacocinetici, tra cui l'area sotto la curva fino all'ultima concentrazione rilevata (AUC_t).

Per quanto riguarda la fase di eliminazione che non sarebbe stata raggiunta in alcuni volontari, il richiedente ritiene che la valutazione del fatto che un volontario abbia raggiunto o meno la fase di eliminazione debba tener conto dei punti campione sperimentali e dei valori di concentrazione. È parimenti importante tener conto dell'ultima concentrazione rilevata rispetto al valore del limite inferiore di quantificazione (LLOQ). Come dichiarato nel protocollo dello studio, l'emivita di eliminazione del farmaco è pari a circa 26 ore. Nello studio del richiedente, i valori medi risultanti per questo parametro farmacocinetico erano 19,3 e 19,0 ore rispettivamente per il composto di riferimento e quello in esame. Quindi, la scelta dell'ultimo punto campione a +96 ore corrisponderebbe a più di 3 emivite in base a considerazioni teoriche a priori e a più di 5 emivite in base al valore sperimentale ottenuto nello studio. In quasi tutti i casi (65/70) i valori registrati non superavano il LLOQ più di 3 volte e in nessun caso l'ultimo campione rilevato superava il LLOQ più di 4 volte. Il richiedente ha incluso dati su Clast (*last measured plasma concentration*), fornendo l'ultima concentrazione rilevata per volontario e per formulazione, con i valori farmacocinetici individuali in forma semi-logaritmica.

Per quanto riguarda invece l'adozione arbitraria del limite inferiore di quantificazione (LLOQ), il richiedente ha ritenuto che il LLOQ ottemperasse ai requisiti posti dall'FDA in relazione alla "risposta paragonata alla risposta al blank" e alla "precisione e accuratezza". Il richiedente era del parere che l'adempimento di entrambe le condizioni fosse confermato e che l'accuratezza potesse essere stimata. Il

richiedente ha fornito valori di precisione e accuratezza per ambedue i prodotti (idrossi-itraconazolo e itraconazolo), come evidenziato dai 6 cromatogrammi ottenuti.

Per quanto concerne il fatto che la fase terminale è stata derivata da Cmax in certi volontari, ciò potrebbe essere motivo di preoccupazione se l'analisi farmacocinetica applicata fosse stata di tipo compartmentale, perché suggerirebbe che in questi casi non esisteva una fase rapida di *disposition* rispetto agli altri. L'analisi farmacocinetica applicata, secondo le raccomandazioni degli enti normativi, era non-compartmentale amodellistica. Usando questo approccio si elabora dai dati sperimentali una regressione con il miglior aggiustamento possibile per poter ottenere una stima attendibile della costante di eliminazione e dei parametri farmacocinetici da essa derivanti.

Il CHMP ha tenuto in considerazione che i metodi usati per calcolare AUCl, AUCinf e "l'ultima costante di eliminazione esponenziale" sono metodi standard generalmente accettati, e ha notato che i dati richiesti sono stati forniti usando almeno 3 punti sperimentali per la stima della fase di eliminazione. Inoltre, l'emivita di eliminazione dell'itraconazolo è di circa 26 ore e i campioni di sangue sono stati prelevati per un periodo di tempo pari ad almeno 3 volte l'emivita di eliminazione. Itraconazolo ha un tmax piuttosto lungo (circa 6 h) come risultato della lunga emivita di eliminazione, tuttavia la stima di AUC equivaleva ad almeno 4 volte il tmax, a suggerire che in questi soggetti il farmaco veniva assorbito attraverso il tratto gastrointestinale e che la sua presenza nell'organismo era indipendente da eventuali differenze tra le due formulazioni.

Il CHMP ha notato tuttavia che il richiedente non ha determinato in modo appropriato i limiti di LOQ e non ha fornito informazioni dettagliate sulla scelta dei punti per il calcolo della fase terminale, né per i profili individuali o segmenti. Non è perciò noto come siano stati calcolati la fase terminale o l'area residua. Si deve così affrontare la questione non solo dei cinque soggetti nel dossier originale ma anche dell'assenza di calcoli farmacocinetici. Il CHMP ha espresso dubbi sulla qualità del LOQ, notando la mancanza di una sintesi delle specifiche e ha concluso che il problema di aree residue potrebbe probabilmente interessare altri soggetti in aggiunta ai cinque già identificati. Per quanto riguarda i parametri farmacocinetici, è vero che sono stati presentati dei valori; vero è però che tali valori erano privi di documentazione sui calcoli eseguiti per ottenerli, il che ne impedisce la verifica. Il programma di campionamento deve coprire la curva della concentrazione plasmatica in funzione del tempo abbastanza a lungo da dare una stima attendibile del grado di esposizione ottenibile se AUC_t è almeno pari a 80% AUC_∞ . Non sono stati presentati argomenti validi per giustificare la mancanza di calcoli farmacocinetici credibili, considerando che il valore di LOQ usato nel metodo analitico non è stato determinato attraverso un processo di convalida dei dati, ma adottato arbitrariamente a 5 ng/ml (il calibratore più basso). Se il vero LOQ del metodo fosse molto minore di quanto presunto, questo potrebbe portare ad un errore più grande, in particolare nel determinare la parte terminale della linea estrapolata e dell'area residua. L'intervallo di confidenza per aree totali e residue non giustifica né favorisce la credibilità dei calcoli, specialmente considerando che non sono stati forniti stimatori. Non è stato possibile controllare la correttezza dei calcoli per tali stimatori e non c'è una sintesi delle specifiche di calcolo per l'analisi della varianza e l'intra- e inter-variabilità, i rapporti individuali e le differenze di parametri farmacocinetici. Il CHMP ritiene che sia difficile valutare i dati in modo appropriato se non si può fare una valutazione degli stimatori dell'analisi di parametri cinetici.

In conclusione, il richiedente non ha dato informazioni sufficienti su: dimensioni del campione, test di potenza o coefficienti di inter- e intravariabilità. Sono stati forniti coefficienti di variabilità e una serie di dati sulla variabilità dei principali parametri farmacocinetici del farmaco base, ma non se ne è potuto determinare l'origine. A causa di queste perplessità irrisolte e della mancanza di documentazione, il CHMP non è stato in grado di giudicare Prokanazol come un bioequivalente del medicinale di riferimento e ritiene che siano necessari più dati per poter fornire un parere. Il CHMP ha quindi adottato un elenco di questioni in sospeso, per cui:

1. *Si prega di fornire i calcoli dei parametri seguenti dopo aver rimosso i volontari con valori inferiori a LOQ: a. AUCinf; b. AUCl; c. Cmax*
2. *Si prega di fornire i dati grezzi di tutti i volontari utilizzati nei calcoli.*

Il richiedente ha presentato i valori di Cmax, AUCt e AUCinf per tutti i volontari e ha dichiarato che il piano dello studio includeva tempi di campionamento nelle fasi di assorbimento e tarda eliminazione del composto per poter usare risultati che non superassero il limite di quantificazione. Di conseguenza, tutti o quasi tutti i volontari presentavano uno o più punti con valori sotto il limite di quantificazione (BLQ). Il volontario numero 24 mostrava un assorbimento ridotto, con 52% dei punti campione BLQ, e un punto campione con valori quantificabili dalla concentrazione massima. Il risultato è che WinNonlin non può calcolare la porzione dell'area tendente all'infinito e AUCinf sembra quindi mancante. Il centro analitico fornisce solo risultati numerici quando la concentrazione non è BLQ, perciò non è possibile effettuare nessun calcolo con questi dati. Un'analisi più dettagliata delle determinazioni quantificabili ha indicato che, per la formulazione di riferimento, 4 su 9 concentrazioni non raggiungevano valori superiori a 4xLOQ e, per la formulazione sotto esame, nessuna concentrazione raggiungeva tali livelli. È quindi impossibile calcolare un AUC con un minimo di robustezza. Ci sono descrizioni in letteratura di variabilità inter-paziente nelle concentrazioni sieriche in seguito a somministrazione orale di itraconazolo, più marcate nel caso della formulazione in capsule (con differenze fino a 15 volte). I risultati farmacocinetici e di bioequivalenza sono stati quindi analizzati con tutti i dati disponibili per 35 dei 36 volontari inclusi nello studio, dopo aver tolto il volontario numero 24, il quale presentava uno schema di assorbimento chiaramente atipico che non permetteva di valutare l'area sotto la curva. Sono stati forniti intervalli di confidenza e valori di biodisponibilità relativa per i 3 parametri (Cmax, AUCt e AUCinf). Il richiedente ha anche fornito i dati grezzi per tutti i volontari, come richiesto dal CHMP.

Il CHMP ha notato che non si è utilizzato nessun dato inferiore al valore di LOQ stimato a 5 ng/ml, e che l'ultimo valore superiore a LOQ è stato usato per la stima di AUCinf. Non è stato necessario rimuovere nessun volontario a causa di interpretazioni errate o un uso scorretto di valori inferiori a LOQ. Il richiedente ha inoltre fornito gli intervalli di confidenza al 90% calcolati per tutti i 36 soggetti e con l'esclusione del soggetto numero 24. Il CHMP ha ricalcolato gli intervalli di confidenza al 90%, ottenendo risultati paragonabili a quelli forniti dal richiedente. La bioequivalenza per i 35 soggetti inclusi nell'analisi si può quindi considerare provata. Tuttavia, l'esclusione del soggetto numero 24 a motivo delle basse concentrazioni plasmatiche di itraconazolo non è accettabile. In conformità al documento domande e risposte del sottogruppo EWP sulla farmacocinetica del CHMP riguardante le linee guida sulla biodisponibilità e la bioequivalenza, l'esclusione di dati non è giustificata e non può essere accettata per ragioni di analisi statistica né per semplici ragioni di farmacocinetica, perché è impossibile distinguere tra effetti dovuti alla formulazione ed effetti farmacocinetici. Eventuali spiegazioni, anche accettabili, per l'esclusione di dati farmacocinetici o di un soggetto costituirebbero violazioni del protocollo, che non si registrano in questo studio. Se si includono i dati del soggetto numero 24, non si può provare la bioequivalenza, perché gli intervalli di confidenza al 90% per AUC e Cmax vengono a cadere al di fuori dei normali criteri di accettazione (80-125%). La questione di un grave rischio potenziale per la salute pubblica, dovuto alla mancanza di bioequivalenza, resta quindi irrisolta. In base all'insieme dei dati da tutti i 36 soggetti la bioequivalenza non è stata provata e pertanto il rapporto beneficio/rischio per questo prodotto generico è considerato negativo.

MOTIVI DEL PARERE NEGATIVO

Il CHMP ha ritenuto che la bioequivalenza tra il prodotto in esame e il prodotto di riferimento non sia stata provata a sufficienza, e che pertanto il prodotto non possa essere approvato per le indicazioni richieste.

Considerando che

- il CHMP ritiene che non sia stato possibile dimostrare la bioequivalenza;
- l'esclusione di un soggetto spurio non è accettata, perché i dati devono essere interpretati nella loro totalità;
- il rapporto rischi/benefici del prodotto generico Prokanazol è considerato negativo,

il CHMP ha raccomandato che venga rifiutata l'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri interessati e che venga sospesa l'autorizzazione all'immissione in commercio nello Stato membro di riferimento, dove il prodotto è al momento autorizzato, per Prokanazol e denominazioni associate (vedi allegato I).

ALLEGATO III

**CONDIZIONI PER LA REVOCA DELLA SOSPENSIONE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Le autorità nazionali competenti, coordinate dagli Stati membri di riferimento, sono tenute a garantire che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio soddisfino le seguenti condizioni:

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati di uno studio di bioequivalenza adeguatamente condotto, in conformità al documento domande e risposte del sottogruppo di lavoro EWP sulla farmacocinetica del CHMP relativo alle linee guida sulla biodisponibilità e la bioequivalenza.