

I PRIEDAS

**VAISTINIŲ PREPARATŲ PAVADINIMŲ, FARMACINIŲ FORMŲ, STIPRUMŲ,
VARTOJIMO BŪDŲ IR PAREIŠKĖJŲ / RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE
NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u> <u>ES/EEE</u>	<u>Rinkodaros teisės</u> <u>turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>(Sugalvotas)</u> <u>pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Farmacinė forma</u>	<u>Vartojimo</u> <u>būdas</u>
Čekija	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4		Prokanazol	100 mg	Kietos kapsulės	Gerti
Latvija		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanaz 100 mg kietos kapsulės	100 mg	Kietos kapsulės	Gerti
Lietuva		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanaz	100 mg	Kietos kapsulės	Gerti
Lenkija		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanazol	100 mg	Kietos kapsulės	Gerti
Slovakija		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanazol	100 mg	Kietos kapsulės	Gerti
Slovėnija		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanazol 100 mg kietos kapsulės	100 mg	Kietos kapsulės	Gerti

II PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS

MOKSLINĖS IŠVADOS

BENDRA PROKANAZOL IR SUSIJUSIŲ PAVAJDINIMŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ (ŽR. I PRIEDĄ) MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA

Itrakonazolis yra vaistinis preparatas nuo grybelinių infekcijų, kurias sukelia dermatofitai, mielės, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis* ir įvairios kitų rūšių mielės ir grybeliai. Išgerto itrakonazolio biologinis aktyvumas yra didžiausias išgėrus kapsules iš karto po sotaus valgio. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidaro per 3–4 valandas po dozės išgėrimo. Vienas iš metabolitų yra hidroksiitrakonazolis, kuris *in vitro* pasižymi poveikiu grybeliui, panašiu į itrakonazolio daromą poveikį.

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė suteikta referencinėje valstybėje narėje pagal Direktyvos 2001/83/EB 10.1 straipsnį, o paraiška suinteresuotose valstybėse narėse pateikta pagal savitarpio pripažinimo procedūrą. Tarp suinteresuotų valstybių narių liko nesutarimų dėl Prokanazol biologinio lygiavertiškumo vaistui pirmtakui, kadangi nebuvo pasiektas susitarimas dėl itrakonazolio kiekybinio apskaičiavimo ribų (angl. *limit of quantification, LOQ*), C_x/λ_z santykio nustatymo metodo patvirtinimo (C_x – paskutinė apskaičiuotina koncentracija, λ_z – paskutinė eksponentinio eliminacijos greičio konstanta) arba likutinių ploto po kreive verčių, viršijančių 20 % viso ploto po kreive (angl. *area under the curve, AUC*), pagrindimo. Todėl procedūra perduota CHMP ir priimtas klausimų sąrašas:

Pareiškėjo prašoma pagrįsti pateikto biologinio lygiavertiškumo tyrimo rezultatus, konkrečiai – ploto po kreive nuo nulinio laiko iki begalybės (angl. AUC_{inf}) ir λ_z (paskutinės eksponentinio eliminacijos greičio konstantos) apskaičiavimą, ir pateikti visus ploto po kreive duomenis. Ploto po kreive nuo nulinio laiko iki begalybės ir λ_z apskaičiavimui galėjo turėti įtakos tai, kad su kai kuriais savanoriais eliminacijos fazė nebuvo pasiekta – iš esmės dėl atsitiktinio kiekybinio apskaičiavimo ribos (LOQ) pasirinkimo. Be to, kai kuriems savanoriams (remiantis pateiktais duomenimis) baigiamoji fazė buvo nustatyta pagal didžiausią koncentraciją plazmoje (C_{max}).

Pareiškėjas nurodė, jog, kadangi ploto po kreive apskaičiavimo metodas nėra aprašytas Europos vadove (EMA), buvo panaudotas Maisto ir vaistų administracijos (*Food and drugs administration, FDA*) vadove aprašytas metodas (9 psl., III.A.8c dalis), pritaikius „WinNonlin“ programinę įrangą, kurioje naudojamas bendrosios analizės modulis. „Paskutinei eksponentinio eliminacijos greičio konstantai“ apskaičiuoti bendrosios analizės modulyje naudojamas algoritmas nustatytas pagal mažiausių kvadratų regresiją ir koregavimą naudojant determinacijos koeficientą (R kvadratu) kaip skaičiavimuose naudotų duomenų taškų skaičiaus funkciją. Pareiškėjas taip pat pateikė visus skirtingus farmakokinetinius parametrus, tarp jų ir plotą po kreive iki paskutinės kiekybiškai nustatytos koncentracijos (plotas po kreive nuo nulinio laiko iki tam tikro valandų skaičiaus, angl. AUC_t).

Kalbant apie pareiškimą, kad eliminacijos fazė nebuvo pasiekta su kai kuriais savanoriais, pareiškėjas manė, jog, vertinant, ar savanoris pasiekė eliminacijos fazę, reikia atsižvelgti į eksperimentinius mėginių ėmimo taškus ir gautas koncentracijų vertes. Taip pat bus svarbu atsižvelgti į paskutinę kiekybiškai nustatytą koncentraciją palyginti su apatine kiekybinio apskaičiavimo riba (angl. *lower limit of quantification, LLOQ*). Kaip nurodyta tyrimo protokole, pusinės eliminacijos laikas – apie 26 val. Pareiškėjo tyrime šio farmakokinetinio parametro vidutinės vertės buvo 19,3 val. referenciniam mišiniui ir 19,0 val. tiriamajam mišiniui. Todėl kaip paskutinis mėginių ėmimo taškas pasirinkta +96 val. vertė atitinka daugiau kaip 3 pusėjimo trukmes, remiantis teorine *a priori* informacija, ir daugiau kaip 5 pusėjimo trukmes, remiantis tyrimo metu gauta eksperimentine verte. Beveik visais atvejais (65 iš 70) gautos vertės nebuvo didesnės už 3 apatines kiekybinio apskaičiavimo ribines vertes, ir nė vienu atveju paskutinė kiekybiškai apskaičiuota mėginio koncentracija nebuvo didesnė už 4 apatines kiekybinio apskaičiavimo ribas. Pareiškėjas įtraukė duomenis apie paskutines koncentracijas, nurodydamas paskutines kiekybiškai apskaičiuotas koncentracijas prie kiekvieno savanorio ir vaistinio preparato formulės ir atskirų pusiau logaritminių farmakokinetinių parametrų.

Kalbant apie atsitiktinai pasirinktą apatinę kiekybinio apskaičiavimo ribą (LLOQ), pareiškėjas manė, jog ši vertė atitinka FDA rekomenduojamus reikalavimus dėl „mėginio atsako palyginti su tuščiojo mėginio atsaku“ ir „tikslumo bei patikimumo“. Pareiškėjas teigė, kad abiejų sąlygų įvykdymas patvirtintas, ir galima nustatyti patikimumą. Pareiškėjas pateikė abi vertes (tikslumo ir patikimumo) abiem vaistiniams preparatams (hidroksiittrakonazoliui ir itrakonazoliui) pagal 6 gautas chromatogramas.

Kalbant apie tai, kad baigiamoji fazė kai kuriems savanoriams buvo nustatyta pagal didžiausią koncentraciją plazmoje, tai galėtų kelti rūpestį, jei būtų buvusi taikyta blokinė farmakokinetinė analizė, nes tai reikštų, kad tais atvejais, palyginti su likusiais, greitos dispozicijos fazės nebuvo. Laikantis kontrolės tarnybų rekomendacijų, taikyta bendroji, modeliu nepagrįsta farmakokinetinė analizė. Pagal šį metodą, siekiant patikimai apskaičiuoti eliminacijos konstantą kartu su pagal ją nustatomais farmakokinetiniais parametrais, iš eksperimentinių duomenų paimama regresija su geriausia koregavimo verte.

CHMP nusprendė, kad plotui po kreive nuo nulinio laiko iki tam tikro valandų skaičiaus, plotui po kreive nuo nulinio laiko iki begalybės ir „paskutinei eksponentinio eliminacijos greičio konstantai“ apskaičiuoti taikyti metodai yra standartiniai ir plačiai pripažinti, ir pažymėjo, kad prašomi duomenys buvo pateikti, o eliminacijos fazei apskaičiuoti panaudoti mažiausiai 3 duomenų taškai. Be to, itrakonazolio pusinės eliminacijos laikas – apie 26 val., o kraujo mėginiai buvo imami per laiko tarpą, mažiausiai tris kartus ilgesnį nei pusinės eliminacijos laikas. Nustatyta, kad laikas, per kurį plazmoje susidaro didžiausia itrakonazolio koncentracija (T_{max}), yra gana ilgas (apie 6 val.) dėl ilgai trunkančios pusinės eliminacijos, tačiau apskaičiuotas plotas po kreive bent 4 kartus viršijo laiką, per kurį plazmoje susidaro didžiausia vaisto koncentracija, o tai rodo, kad šių tiriamųjų asmenų organizme vaistas buvo absorbuojamas iš virškinimo trakto, ir kad vaistui organizme neturi įtakos abiejų formulių skirtumai.

Tačiau CHMP pažymėjo, kad pareiškėjas tinkamai nenustatė kiekybinio apskaičiavimo ribų ir nepateikė išsamios informacijos nei apie duomenų taškų pasirinkimą baigiamajai fazei apskaičiuoti, nei apie individualiai kreivei ir segmentams pasirinktus duomenų taškus. Todėl nežinoma, kaip buvo apskaičiuota baigiamoji fazė ir likutinis plotas. Taigi problemą sudaro ne tik į pradinį dokumentų aplanką įtraukti penki tiriamieji asmenys, bet ir farmakokinetinių skaičiavimų nebuvimas. CHMP išreiškė abejones, ar kokybiškai nustatyta kiekybinio apskaičiavimo riba, pažymėdamas, jog trūksta specifikacijų santraukos, ir padarė išvadą, kad panašių problemų su likutinio ploto vertėmis gali atsirasti ir kitų tiriamųjų asmenų, neskaitant jau nustatytų penkių, atveju. Farmakokinetinių parametrų vertės buvo pateiktos, tačiau nebuvo pateikti jokie apskaičiavimo dokumentai, todėl neįmanoma jų patikrinti. Mėginių ėmimo grafikas turėtų apimti pakankamai ilgą koncentracijos plazmoje kitimo laiko atžvilgiu kreivę, kad būtų galima patikimai apskaičiuoti poveikio mastą, o tai galima padaryti, jei plotas po kreive nuo nulinio laiko iki tam tikro valandų skaičiaus sudaro bent 80 % ploto po kreive nuo nulinio laiko iki begalybės. Nepateikta jokių svarių argumentų, pagrindžiančių patikimų farmakokinetinių skaičiavimų nebuvimą, kadangi kiekybinio apskaičiavimo ribinė vertė nebuvo nustatyta pagal patikimumo patvirtinimo procesą, o atsitiktinai pasirinkta kaip 5 ng/ml (mažiausias kalibratorius). Jei tikroji kiekybinio apskaičiavimo riba, taikant šį metodą, yra daug mažesnė nei pasirinktoji, gali atsirasti didesnis paklaidos faktorius, ypač nustatant ekstrapoliuojamos linijos ir likutinio ploto baigiamąją fazę. Pasikliautinojo intervalo dydis visam ir likutiniam plotui nei paaiškina atliktus skaičiavimus, nei pagerina jų patikimumą, ypač atsižvelgiant į tai, kad nebuvo pateikti įvertinių taškai. Nebuvo įmanoma įvertinti, ar įvertinių taškai apskaičiuoti teisingai, nes nėra specifikacijų skaičiavimų santraukos koncentracijų nuokrypio ir kitimo kiekvieno paciento kraujo plazmoje ir tarp pacientų, farmakokinetinių parametrų individualių santykių ir skirtumų analizei atlikti. CHMP mano, jog tai, kad nėra kinetinių parametrų analizės įvertinių vertinimo, kliudo tinkamai įvertinti duomenis.

Daroma išvada, kad pareiškėjas nepateikė pakankamai informacijos apie imties dydį, tyrimo galią ir koncentracijų kitimo kiekvieno paciento kraujo plazmoje ir tarp pacientų koeficientus. Kai kurie kitimo koeficientai ir duomenys apie pirminio vaisto pagrindinių farmakokinetinių parametrų kitimą buvo pateikti, bet jų kilmės nebuvo įmanoma nustatyti. Dėl šių neišspręstų klausimų ir dokumentų nepakankamumo, CHMP negalėjo laikyti Prokanazol lygiaverčiu referenciniam vaistiniam preparatui ir nusprendė, jog reikia daugiau duomenų, kad būtų galima pateikti nuomonę. Todėl CHMP priėmė neišspręstų klausimų sąrašą:

1. *Prašom pateikti toliau nurodytų parametrų skaičiavimus, atmetus duomenis, gautus iš tų savanorių, kuriems nustatytos už kiekybinio apskaičiavimo ribą mažesnės vertės: a. plotas po kreive nuo nulinio laiko iki begalybės; b. plotas po kreive nuo nulinio laiko iki tam tikro valandų skaičiaus; c. didžiausia koncentracija plazmoje.*
2. *Prašom pateikti neapdorotus duomenis apie visus savanorius, kurių duomenys buvo naudoti atliekant skaičiavimus.*

Pareiškėjas pateikė didžiausios koncentracijos plazmoje, ploto po kreive nuo nulinio laiko iki tam tikro valandų skaičiaus ir ploto po kreive nuo nulinio laiko iki begalybės vertes ir nurodė, kad pagal tyrimo modelį mėginių ėmimo laikas buvo įtrauktas į absorbcijos ir vėlyvosios eliminacijos fazes, siekiant naudoti kiekybinio apskaičiavimo ribos neviršijančius rezultatus. Dėl to visi arba beveik visi savanoriai turėjo vieną ar kelis duomenų taškus, kurių vertės buvo mažesnės už kiekybinio apskaičiavimo ribą (angl. *below the limit of quantification*, BLQ). Savanorio Nr. 24 atveju buvo stebima sumažėjusi absorbcija, 52 % mėginių ėmimo taškų buvo žemiau kiekybinio apskaičiavimo ribos, ir tik vienas mėginio ėmimo taškas turėjo kiekybiškai nustatomas vertes iš didžiausios koncentracijos jo kraujo plazmoje. Dėl to „WinNonlin“ negali apskaičiuoti ploto dalies iki begalybės, ir todėl ploto po kreive nuo nulinio laiko iki begalybės vertė nenurodyta. Analitinis centras pateikia rezultatus tik skaičiais, kai koncentracija nėra mažesnė už kiekybinio apskaičiavimo ribą, todėl su šiais rezultatais neįmanoma atlikti jokių skaičiavimų. Nuodugnesnė kiekybiškai nustatomų determinacijų analizė parodė, kad referencinės vaistinio preparato formulės atveju 4 iš 9 koncentracijų neviršijo 4 kiekybinio apskaičiavimo ribų, ir nė viena nepasiekė šio lygio tiriamosios vaistinio preparato formulės atveju. Todėl neįmanoma bent minimaliai patikimai apskaičiuoti nė vienos ploto po kreive vertės. Vaisto koncentracijų serume kitimas tarp pacientų išgėrus itakonazolio aprašytas literatūroje ir labiausiai pastebimas vartojant kapsulinę vaistinio preparato formą (skirtumai iki 15 kartų). Todėl farmakokinetikos ir biologinio lygiavertiškumo tyrimų rezultatai buvo išanalizuoti, naudojant visus turimus duomenis, gautus iš 35 savanorių (iš 36 dalyvavusių tyrime), atmetus duomenis, gautus iš savanorio Nr. 24, kurio atveju buvo stebimas aiškiai netipiškas absorbcijos modelis, neleidęs įvertinti ploto po kreive. Buvo pateikti 3 parametrų (didžiausios koncentracijos plazmoje, ploto po kreive nuo nulinio laiko iki tam tikro valandų skaičiaus ir ploto po kreive nuo nulinio laiko iki begalybės) pasikliautinieji intervalai ir sąlyginio biologinio aktyvumo vertė. CHMP pageidavimu pareiškėjas taip pat pateikė visų savanorių neapdorotus duomenis.

CHMP pastebėjo, kad nebuvo naudotos vertės, mažesnės už apskaičiuotą 5 ng/ml kiekybinio apskaičiavimo ribą, ir kad paskutinė už kiekybinio apskaičiavimo ribą mažesnė vertė buvo panaudota plotui po kreive nuo nulinio laiko iki begalybės apskaičiuoti. Nė vieno savanorio duomenų neteko atmesti dėl mažesnių už kiekybinio apskaičiavimo ribą verčių klaidingo suvokimo ar neteisingo panaudojimo, be to, pareiškėjas pateikė apskaičiuotus 90 % pasikliautinuosius intervalus visiems 36 tiriamiesiems asmenims, atmesdamas savanorio Nr. 24 duomenis. CHMP perskaičiavo 90 % pasikliautinuosius intervalus ir gavo rezultatus, panašius į pareiškėjo pateiktuosius. Todėl galima manyti, kad biologinis lygiavertiškumas buvo įrodytas 35 tiriamųjų asmenų, kurių duomenys buvo panaudoti atliekant analizę, atveju. Tačiau tiriamojo asmens Nr. 24 duomenų atmetimas dėl mažų itakonazolio koncentracijų plazmoje yra nepriimtinas. Remiantis CHMP Farmakokinetinio veiksmingumo nustatymo darbo grupės rekomendacija dėl klausimų ir atsakymų, susijusių su biologinio aktyvumo ir biologinio lygiavertiškumo sritimis, duomenų atmetimas yra nepateisinamas ir negali būti priimtas statistinės analizės pagrindu arba vien dėl farmakokinetinių priežasčių, kadangi neįmanoma atskirti vaistinio preparato formulės poveikio nuo farmakokinetinio poveikio. Priimtinais priežastimis atmesti farmakokinetinius duomenis arba tiriamojo asmens duomenis laikomi protokolo pažeidimai, kurių šiame tyrime nepastebėta. Įtraukus tiriamojo asmens Nr. 24 duomenis, biologinis lygiavertiškumas negali būti įrodytas, nes tada ploto po kreive ir didžiausios koncentracijos plazmoje 90 % pasikliautinieji intervalai išeina už įprastų 80–125 % priimtimumo kriterijų ribų. Todėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai problema dėl biologinio lygiavertiškumo nebuvimo lieka neišspręsta. Remiantis iš visų 36 tiriamųjų asmenų gautų duomenų visuma, biologinis lygiavertiškumas nebuvo įrodytas, taigi šio generinio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu.

PAGRINDAS PRIIMTI NEIGIAMĄ NUOMONĘ

CHMP nuomone, tiriamojo ir referencinio vaistinio preparato biologinis lygiavertiškumas nebuvo pakankamai įrodytas, todėl šio vaistinio preparato negalima patvirtinti vartoti pagal paraiškoje nurodytas indikacijas.

Kadangi

- CHMP nuomone, biologinis lygiavertiškumas nebuvo įrodytas,
- tiriamojo asmens, iš kurio gauti anomaliniai duomenys, atmetimas yra nepriimtinas, nes turi būti vertinami visi duomenys,
- generinio vaistinio preparato Prokanazol naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu,

CHMP rekomendavo atsisakyti suteikti Prokanazol ir susijusių pavadinimų vaistinių preparatų (žr. I priedą) rinkodaros teises suinteresuotose valstybėse narėse ir sustabdyti jo rinkodaros teisės galiojimą referencinėje valstybėje narėje, kurioje šiuo vaistiniu preparatu šiuo metu leidžiama prekiauti.

III PRIEDAS

RINKODAROS TEISĖS GALIOJIMO SUSTABDYMO PANAIKINIMO SĄLYGOS

Referencinės valstybės narės koordinuojamos nacionalinės kompetentingos institucijos užtikrina, kad rinkodaros teisės turėtojai atitiktų šias sąlygas:

Rinkodaros teisės turėtojas, laikydamasis CHMP Farmakokinetinio veiksmingumo nustatymo darbo grupės rekomendacijos dėl klausimų ir atsakymų, susijusių su biologinio aktyvumo ir biologinio lygiavertiškumo sritimis, turi pateikti tinkamai atlikto biologinio lygiavertiškumo tyrimo rezultatus.