

**I PIELIKUMS**

**ZĀĻU NOSAUKUMI, FARMACEITISKĀ(-S) FORMA(S), STIPRUMS, LIETOŠANAS VEIDS(-I),  
PIETEIKUMA IESNIEDZĒJS(-I)/REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS(-I)  
DALĪBVALSTĪS**

| <b><u>Dalībvalsts</u></b><br><b><u>ES/EEZ</u></b> | <b><u>Reģistrācijas apliecības</u></b><br><b><u>īpašnieks</u></b> | <b><u>Iesniedzējs</u></b>                     | <b><u>Zāļu (piešķirtais)</u></b><br><b><u>nosaukums</u></b> | <b><u>Stiprums</u></b> | <b><u>Farmaceitiskā</u></b><br><b><u>forma</u></b> | <b><u>Lietošanas veids</u></b> |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|
| Čehijas Republika                                 | PRO.MED.CS Praha a.s.<br>Telčská 1<br>Prāga 4                     |                                               | Prokanazol                                                  | 100 mg                 | Cietās kapsulas                                    | Perorāla lietošana             |
| Latvija                                           |                                                                   | PRO.MED.CS Praha a.s.<br>Telčská 1<br>Prāga 4 | Prokanaz 100 mg cietās kapsulas                             | 100 mg                 | Cietās kapsulas                                    | Perorāla lietošana             |
| Lietuva                                           |                                                                   | PRO.MED.CS Praha a.s.<br>Telčská 1<br>Prāga 4 | Prokanaz                                                    | 100 mg                 | Cietās kapsulas                                    | Perorāla lietošana             |
| Polija                                            |                                                                   | PRO.MED.CS Praha a.s.<br>Telčská 1<br>Prāga 4 | Prokanazol                                                  | 100 mg                 | Cietās kapsulas                                    | Perorāla lietošana             |
| Slovākijas Republika                              |                                                                   | PRO.MED.CS Praha a.s.<br>Telčská 1<br>Prāga 4 | Prokanazol                                                  | 100 mg                 | Cietās kapsulas                                    | Perorāla lietošana             |
| Slovēnija                                         |                                                                   | PRO.MED.CS Praha a.s.<br>Telčská 1<br>Prāga 4 | Prokanazol 100 mg trde kapsule                              | 100 mg                 | Cietās kapsulas                                    | Perorāla lietošana             |

**II PIELIKUMS**  
**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### PROKANAZOL UN RADNIECĪGO ZĀĻU NOSAUKUMU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

Itrakonazols ir pretsēnīšu zāles, kas darbojas pret dermatofītu, rauga sēnīšu, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis* un dažādu citu rauga sēnīšu un pārējo sēnīšu izraisītām infekcijām. Itrakonazola maksimālā perorālā biopieejamība tiek sasniegta, lietojot kapsulas uzreiz pēc pilnvērtīgas maltītes. Maksimālais līmenis plazmā tiek sasniegts 3-4 stundas pēc perorālās lietošanas. Viens no metabolītiem ir hidroksi-itakonazols, kam ir ar itakonazolu salīdzināma pretsēnīšu aktivitāte *in vitro*.

Zāles tika reģistrētas atsauces dalībvalstī atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 1. punktam, un ieinteresētajās dalībvalstīs pieteikums tika iesniegts saskaņā ar savstarpējās atzīšanas procedūru. Starp ieinteresētajām dalībvalstīm saglabājās nesaskaņas attiecībā uz *Prokanazol* bioekvivalenci ar oriģinālproduktu, jo tās nespēja panākt vienprātību par itakonazola kvantifikācijas robežu ( $LOQ$ ),  $C_x/\lambda_z$  ( $C_x$  ir pēdējā nosakāmā koncentrācija un  $\lambda_z$  ir pēdējais raksturīgais eliminācijas lielums) attiecības aprēķināšanas metožu derīgumu vai pamatojumu laukuma zem koncentrācijas - laika līknes atliekvielu vērtībām virs 20% no kopējā laukuma zem koncentrācijas - laika līknes. Tādēļ procedūra tika nodota Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*), un tika izveidots saraksts ar jautājumiem.

Pieteikuma iesniedzējam ir lūgts pamatot iesniegtā bioekvivalences pētījuma rezultātus, galvenokārt  $AUC_{inf}$  (laukums zem koncentrācijas - laika līknes) un  $\lambda_z$  (pēdējais raksturīgais eliminācijas lielums) aprēķinus, kā arī iesniegt visus  $AUC_t$  (laukums zem koncentrācijas - laika līknes) datus.  $AUC_{inf}$  un  $\lambda_z$  aprēķināšanu var ietekmēt tas, ka dažu brīvprātīgo gadījumā netika sasniegta eliminācijas fāze, galvenokārt brīvi pieņemtas kvantifikācijas robežas ( $LOQ$ ) dēļ. Bez tam attiecībā uz dažiem brīvprātīgajiem (pamatojoties uz iesniegtajiem datiem) beigu fāze tika iegūta no  $C_{max}$ .

Pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka, tā kā Eiropas Savienības vadlīnijās (*EMA*) nav norādīta metode, kā aprēķināt laukumu zem koncentrācijas - laika līknes, tika izmantota Pārtikas un zāļu pārvaldes (*FDA*) vadlīnijās (9. lappuse, III.A.8c. apakšpunkts) aprakstītā metode, pielietojot *WinNonlin* programmatūru, kas izmanto *NCA* ("Non compartmental Analysis") moduli. Algoritms, kas tiek izmantots, lai aprēķinātu „pēdējo raksturīgo eliminācijas lielumu” *NCA* modulī, ir balstīts uz mazāko kvadrātu regresiju un determinācijas koeficienta ( $R$  kvadrātā) kā aprēķinos izmantoto vērtību skaita funkcijas pielāgošanu. Pieteikuma iesniedzējs arī uzrādīja dažādus farmakokinētiskos parametrus, to skaitā laukuma zem koncentrācijas - laika līknes līdz pēdējai nosakāmajai koncentrācijai ( $AUC_t$ ) parametru.

Attiecībā uz apgalvojumu, ka dažu brīvprātīgo gadījumā netika sasniegta eliminācijas fāze, pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka, novērtējot, vai brīvprātīgo gadījumā ir sasniegta eliminācijas fāze, jāņem vērā eksperimentālo paraugu vērtības un iegūtās koncentrāciju vērtības. Tāpat svarīgi būtu ņemt vērā pēdējo nosakāmo koncentrāciju salīdzinājumā ar zemāko kvantifikācijas robežas vērtību ( $LLOQ$ ). Kā tas bija norādīts pētījuma protokolā, zāļu eliminācijas pusperiods ir apmēram 26 stundas. Pieteikuma iesniedzēja pētījumā šī farmakokinētiskā parametra vidējie rezultāti bija 19,3 un 19,0 stundas attiecīgi atsauces un testa zālēm. Tādēļ pēdējā parauga vērtības izvēle kā +96 stundas atbilst vairāk nekā 3 pusperiodiem (pamatojoties uz teorētisko apriore informāciju) un vairāk nekā 5 pusperiodiem (pamatojoties uz pētījumā iegūto eksperimentālo vērtību). Gandrīz visos gadījumos (65/70) iegūtās vērtības nebija vairāk nekā 3 reizes lielākas par  $LLOQ$ , un nevienā gadījumā pēdējā nosakāmā parauga vērtība nebija vairāk nekā 4 reizes lielāka par  $LLOQ$ . Pieteikuma iesniedzējs iekļāva datus par pēdējo noteikto koncentrāciju ( $C_{last}$ ), uzrādot pēdējo nosakāmo koncentrāciju katram brīvprātīgajam un sastāvam un individuālos puslogaritma farmakokinētiskos rādītājus.

Attiecībā uz brīvi pieņemto zemāko kvantifikācijas robežu ( $LLOQ$ ) pieteikuma iesniedzējs uzskatīja, ka  $LLOQ$  atbilst *FDA* ieteiktajām prasībām par „atbildi salīdzinājumā ar kontrolatbildi” un „precizitāti un pareizību”. Pieteikuma iesniedzējs pierādīja, ka abu stāvokļu izpilde ir apstiprināta un ka pareizību var

novērtēt. Pieteikuma iesniedzējs uzrādīja abas vērtības (precizitāti un pareizību) abām zālēm (hidroksi-itrakonazolam un itrakonazolam) no iegūtajām 6 hromatogrammām.

Attiecībā uz beigu fāzi, kas dažiem brīvprātīgajiem iegūta no  $C_{max}$ , varētu būt bažas, ja veiktā farmakokinētiskā analīze būtu sadalīta daļās, jo tādējādi varētu spriest, ka nav zāļu ātrās izplatīšanās fāzes attiecīgajos gadījumos salīdzinājumā ar pārējiem gadījumiem. Ievērojot reglamentējošo aģentūru ieteikumus, veiktā farmakokinētiskā analīze bija daļās nesadalīta, analīze bez modeļa. Izmantojot šo pieeju, no eksperimentālajiem datiem tiek saglabāta regresija ar labāko pielāgošanu, lai sniegtu ticamu eliminācijas lieluma un tādā veidā arī no tās iegūto farmakokinētisko parametru novērtējumu.

*CHMP* uzskatīja, ka  $AUC_t$  un  $AUC_{inf}$ , un „pēdējā raksturīgā eliminācijas lieluma” aprēķināšanai izmantotās metodes ir standarta un vispārēji pieņemtas metodes, un atzīmēja, ka pieprasītie dati tika iesniegti ar vismaz 3 vērtībām, kas tika izmantotas eliminācijas fāzes novērtēšanai. Turklāt itrakonazola eliminācijas fāzes pusperiods ir apmēram 26 stundas, un asins paraugi tika ņemti vismaz 3 reizes eliminācijas pusperioda laikā. Itrakonazolam ir diezgan ilgs  $t_{max}$  (apmēram 6 stundas) lielā eliminācijas pusperioda dēļ, tomēr noteiktais  $AUC$  bija vismaz 4 reizes lielāks par  $t_{max}$ , liecinot, ka šajos brīvprātīgajos zāles absorbējušās kuņģa un zarnu traktā un ka organismā tās nav atkarīgas no abu sastāva atšķirībām.

Tomēr *CHMP* atzīmēja, ka pieteikuma iesniedzējs nav pareizi noteicis  $LOQ$  robežu un nav iesniedzis detalizētu informāciju par beigu fāzes aprēķināšanas vērtību izvēli, kā arī par individuālā profila un segmentu izvēlētajām vērtībām. Tādēļ nav zināms, kā tika aprēķināta beigu fāze un atliekvielas. Tādējādi problēma ir ne tikai pieci oriģinālās dokumentācijas brīvprātīgie, bet arī farmakokinētisko aprēķinu trūkums. *CHMP* puda bažas par  $LOQ$  kvalitāti, atzīmējot kopsavilkuma specifikāciju trūkumu, un secināja, ka līdzīgas atliekvielu problēmas, iespējams, ietekmēs turpmākos brīvprātīgos papildus jau pieciem minētajiem. Farmakokinētisko parametru vērtības tika uzrādītas, bet bez jebkādas to aprēķināšanas dokumentācijas, tādējādi nav iespējas tos pārbaudīt. Paraugu ņemšanas grafikam vajadzēja aptvert plazmas koncentrācijas laika līkni pietiekami ilgi, lai iesniegtu ticamu attiecīgās vielas iedarbības pakāpes novērtējumu, kas tiek panākta, ja  $AUC_t$  ir vismaz 80% no  $AUC_{\infty}$ . Netika sniegti pamatoti argumenti, lai attaisnotu ticamo farmakokinētisko aprēķinu trūkumu, jo analītiskajā metodē izmantotā  $LOQ$  vērtība netika noteikta apstiprināšanas procesā, bet gan brīvi tika pieņemta kā 5 ng/ml (zemākā kalibrēšanas vērtība). Ja faktiskā metodes  $LOQ$  vērtība ir daudz zemāka nekā pieņemtā, tas var novest pie lielāka kļūdu faktora, sevišķi nosakot ekstrapolētās līnijas un atliekvielu beigu fāzi. Kopējo un atliekvielu daudzuma ticamības intervāla diapazons ne izskaidro, ne uzlabo aprēķinu ticamību, sevišķi tāpēc, ka netika uzrādītas nekādas novērtēšanas vērtības. Novērtēšanas vērtību aprēķinus nevar novērtēt, un nav sniegti neatbilstības un iekšējās un starppainīguma analīzes specifikācijas aprēķini, individuālie koeficienti un farmakokinētisko parametru atšķirības. *CHMP* uzskata, ka kinētiskās parametru analīzes novērtēšanas vērtību novērtējuma trūkums traucē veikt atbilstošu datu novērtēšanu.

Tātad pieteikuma iesniedzējs nav iesniedzis pietiekamu informāciju par paraugu lielumu, efektivitātes pārbaudi vai iekšējā un starppainīguma koeficientiem. Daži mainīguma koeficienti un dati par pirmsākuma zāļu galveno farmakokinētisko parametru mainīgumu tika iesniegti, bet to izcelsme nebija nosakāma. Šo neatrisināto bažu un dokumentācijas trūkuma dēļ *CHMP* nebija iespējams uzskatīt *Prokanazol* par bioekvivalentu atsauces zālēm un komiteja uzskatīja, ka viedokļa sniegšanai nepieciešami pilnīgāki dati. Tādēļ *CHMP* izveidoja neatrisināto jautājumu sarakstu.

1. Lūdzu, uzrādiet šādu vērtību aprēķinus pēc tam, kad izslēgti brīvprātīgie, kam vērtības ir zem  $LOQ$ : a.  $AUC_{inf}$ ; b.  $AUC_t$ ; c.  $C_{max}$
2. Lūdzu, iesniedziet visu aprēķinos izmantoto brīvprātīgo sākotnējos datus.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza visu brīvprātīgo  $C_{max}$ ,  $AUC_t$  un  $AUC_{inf}$  vērtības un paziņoja, ka pētījuma projektā bija iekļauta paraugu ņemšana absorbcijas un vēlas eliminācijas fāzes laikā, lai izmantotu rezultātus, kas nepārsniedz kvantifikācijas robežvērtības. Rezultātā visiem vai gandrīz visiem brīvprātīgajiem bija viena vai vairākas vērtības, kas bija zem kvantifikācijas robežvērtības ( $BLQ$ ). 24.

brīvprātīgajam bija vērojama mazināta absorbcija ar 52% paraugu ņemšanas *BLQ* vērtību, un tikai viena no viņa maksimālās koncentrācijas paraugu ņemšanas vērtībām bija ar nosakāmām vērtībām. Rezultātā *WinNonlin* programmatūra nespēja aprēķināt daļu līdz bezgalībai, tādēļ trūkst *AUCinf* vērtību. Analītiskais centrs sniedz tikai skaitliskus rezultātus, kad koncentrācija nav *BLQ*, tādēļ ar šiem rezultātiem nav iespējams veikt nekādus aprēķinus. Detalizētākā nosakāmo aprēķinu analīzē atklājās, ka atsauces zāļu sastāva gadījumā 4 no 9 koncentrācijām nerasniedza vērtības, kas ir 4 reizes lielākas nekā *LOQ*, un testa zāļu gadījumā neviena koncentrācija nerasniedza šīs vērtības. Rezultātā nav iespējams aprēķināt *AUC* vērtības ar minimālu uzticamību. Mainīgums seruma koncentrācijās starp pacientiem pēc perorālas itrakonazola lietošanas ir aprakstīts literatūrā, un visvairāk tas ir ievērojams kapsulu sastāva gadījumā (līdz pat piecpadsmitkārtējas atšķirības). Tādēļ farmakokinētikas un bioekvivalences rezultāti tika analizēti ar visiem pieejamiem datiem, kas iegūti no 35 (kopumā bija 36 pētījumi) pētījumā iesaistītajiem brīvprātīgajiem, izslēdzot 24 brīvprātīgos, kam bija skaidri netipiska absorbcija, kas traucēja novērtēt laukumu zem koncentrācijas-laika līknes. Ticamības intervāli un relatīvās biopieejamības vērtības tika iesniegtas trim parametriem (*Cmax*, *AUCt* un *AUCinf*). Pieteikuma iesniedzējs arī iesniedza visu brīvprātīgo sākotnējos datus, kā to pieprasīja *CHMP*.

*CHMP* atzīmēja, ka netika izmantotas vērtības zem novērtētās *LOQ* 5 ng/ml, un *AUCinf* novērtēšanai tika izmantota pēdējā vērtība virs *LOQ*. Neviens brīvprātīgais netika izslēgts nepareizas interpretācijas vai nepareizas vērtības zem *LOQ* izmantošanas dēļ, kā arī pieteikuma iesniedzējs iesniedza visu 36 brīvprātīgo aprēķinātos 90% ticamības intervālus, izslēdzot 24. brīvprātīgo. *CHMP* pārreķināja 90% ticamības intervālus un ieguva ar pieteikuma iesniedzēja rezultātiem salīdzināmus datus. Tādēļ var uzskatīt, ka bioekvivalence ir pierādīta 35 analīzē iekļautajiem brīvprātīgajiem. Tomēr 24. brīvprātīgā izslēgšana zemu itrakonazola plazmas koncentrāciju dēļ nav pieņemama.

Saskaņā ar *CHMP* efektivitātes darba grupas farmakokinētikas biopieejamības un bioekvivalences vadlīniju apakšgrupas jautājumu un atbilžu dokumentu datu izslēgšana nav attaisnojama un nevar būt pieņemama statistiskās analīzes ietvaros vai tikai farmakokinētisku iemeslu dēļ, jo nav iespējams noteikt atšķirību starp sastāva un farmakokinētikas ietekmi.

Pieņemami attaisnojumi farmakokinētisko datu vai brīvprātīgo izslēgšanai būtu protokola pārkāpumi, kas nav novēroti šajā pētījumā. Iekļaujot 24. brīvprātīgā datus, bioekvivalenci nevar pierādīt, jo tad 90% *AUC* un *Cmax* vērtību ticamības intervāli ir ārpus normālajiem 80 – 125% pieļaujamajiem kritērijiem. Tādēļ saglabājas iespējami bīstamais, potenciālais risks sabiedrības veselībai bioekvivalences trūkuma dēļ. Pamatojoties uz datu kopumu no 36 brīvprātīgajiem, bioekvivalence nav pierādīta un ieguvumu/riska attiecība kā tāda šīm ģenēriskajām zālēm ir negatīva.

## NEGATĪVĀ VIEDOKĻA PAMATOJUMS

*CHMP* uzskata, ka testa un atsauces zāļu bioekvivalence nav pietiekami pierādīta un zāles šādā sastāvā nav apstiprināmas vēlamajām indikācijām.

Ņemot vērā to, ka

- *CHMP* uzskatīja, ka bioekvivalenci nevar pierādīt,
- neatbilstošā brīvprātīgā izslēgšana nav pieņemama, jo dati jāizskaidro visā to kopumā,
- ģenērisko zāļu *Prokanazol* ieguvumu/riska attiecība ir negatīva,

*CHMP* ieteica atteikt *Prokanazol* un radniecīgo zāļu nosaukumu (skatīt I pielikumu) reģistrācijas apliecības izsniegšanu ieinteresētajās dalībvalstīs un apturēt reģistrācijas apliecību atsauces dalībvalstī, kur zāles pašlaik ir reģistrētas.

### **III PIELIKUMS**

#### **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS APTURĒŠANAS ATCELŠANAS NOSACĪJUMI**

Valsts kompetentajām iestādēm, ko koordinē atsaucē dalībvalsts, jānodrošina, ka reģistrācijas apliecības īpašnieki (RAĪ) izpilda šādus nosacījumus:

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz pareizi veikta bioekvivalences pētījuma rezultāti, kas ir saskaņā ar *CHMP* efektivitātes darba grupas farmakokinētikas biopieejamības un bioekvivalences vadlīniju apakšgrupas jautājumu un atbilžu dokumentu.