

ANNESS I

**LISTA TAL-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA (GHAMLIET FARMAĊEWTIĊI),
QAWWA (QAWWIET) TAL-PRODOTT(I), MNEJN JINGHATA, APPLIKANT(I) / DETENTUR(I)
TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

<u>Stat Membru UE/ŽEE</u>	<u>Detentur tal- Awtorizzazzjoni ghat- Tqeghid fis-Suq</u>	<u>Applikant</u>	<u>Isem (ivvintat)</u>	<u>Qawwa</u>	<u>Ghamla Farmaċewtika</u>	<u>Mnejn jinghata</u>
Ir-Repubblika Ċeka	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4		Prokanazol	100 mg	Kapsuli ibsin	Użu orali
Il-Latvja		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Kapsuli ibsin	Użu orali
Il-Litwanja		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanaz	100 mg	Kapsuli ibsin	Użu orali
Il-Polonja		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol	100 mg	Kapsuli ibsin	Użu orali
Ir-Repubblika Slovakka		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol	100 mg	Kapsuli ibsin	Użu orali
Is-Slovenja		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Kapsuli ibsin	Użu orali

ANNEX II
KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' PROKANAZOL U ISMIJIET ASSOĊJATI (ARA L-ANNESS I)

Itraconazole huwa antimikotiku attiv kontra infezzjonijiet ikkawżati minn dermatofiti, hmejjer, *Aspergillus* spp, *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis*, u diversi hmejjer u fungi oħrajn. Il-bijodisponibbiltà orali ta' itraconazole hija fl-aqwa tagħha meta l-kapsuli jittieħdu minnufih wara ikla kompluta. L-ogħla livelli tal-plażma jintlaħqu fi żmien 3 sa 4 sigħat wara doża orali. Wieħed mill-metaboliti huwa idrossi-itraconazole, li għandu attività antifungali *in vitro* li tixbah lil itraconazole.

Il-prodott kien awtorizzat fl-Istat Membru ta' referenza skont l-Artikolu 10(1) tad-Direttiva 2001/83/KE u l-applikazzjoni ġiet sottomessa fl-Istati Membri kkonċernati skont il-proċedura ta' Rikonoxximent Reċiproku. Baqa' nuqqas ta' qbil bejn l-Istati Membri kkonċernati rigward il-bijoequivalenza bejn Prokanazol u l-mediċini oriġinarja, minhabba li ma seta' jintlaħaq ebda qbil dwar il-limiti ta' kwantifikazzjoni (limits of quantification - LOQ) ta' itraconazole, dwar il-konvalida tal-metodu ta' kalkolu tal-proporzjon C_x/λ_z (C_x tkun l-aħħar konċentrazzjoni evalwabbli u λ_z ikun l-aħħar kostanti ta' eliminazzjoni esponenzjali) jew il-ġustifikazzjoni tal-valuri ta' AUC residwi 'l fuq minn 20% tal-AUC totali. Għaldaqstant il-proċedura ġiet riferita lis-CHMP u ġiet adottata Lista ta' Mistoqsijiet:

L-applikant huwa mitlub jiġġustifika r-riżultati tal-istudju ppreżentat dwar il-bijoequivalenza, l-aktar il-kalkolu tal- AUC_{inf} u λ_z (l-aħħar kostanti ta' eliminazzjoni esponenzjali) kif ukoll jipprova d-dejta kollha tal-AUC. Il-kalkolu tal- AUC_{inf} u λ_z tista' tkun affettwata mill-fatt li l-fażi ta' eliminazzjoni ma ntlahqitx f'ċerti voluntiera, l-aktar minhabba l-aċċettazzjoni arbitraria tal-limitu ta' kwantifikazzjoni (LOQ). Barra minn hekk, f'ċerti voluntiera (abbazi tad-dejta sottomessa) il-fażi terminali ttieħdet mis- C_{max} .

L-Aplikant iddikjara li minhabba li l-metodu biex tkun ikkalkolata l-erja taħt il-kurva mhuwiex deskritt fil-gwida Ewropea (EMA), intuża l-metodu deskritt fil-gwida tal-FDA (paġna 9, paragrafu III.A.8c), bl-applikazzjoni tas-software WinNonlin li juża l-modulu NCA ("Non Compartmental Analysis"). L-algoritmu użat biex ikun ikkalkolat "l-aħħar kostanti ta' eliminazzjoni esponenzjali" fil-modulu NCA huwa bbażat fuq l-inqas regressjoni ta' kaxxi u aġġustament permezz tal-koeffiċjent ta' determinazzjoni (kaxxa R) bħala funzjoni tan-numru ta' punti użati fil-kalkoli. L-Aplikant ipprova wkoll il-parametri farmakokinetiċi differenti kollha, fost oħrajn l-erja taħt il-kurva sal-aħħar konċentrazzjoni kwantifikata (AUCt).

Rigward id-dikjarazzjoni li l-fażi ta' eliminazzjoni ma ntlahqitx f'ċerti voluntiera, l-Aplikant ikkunsidra li l-evalwazzjoni dwar jekk voluntier laħaqx il-fażi ta' eliminazzjoni għandha tikkunsidra l-punti kampjuni sperimentali u l-valuri ta' konċentrazzjonijiet miksuba. Bl-istess mod ikun importanti li tkun ikkunsidrata l-aħħar konċentrazzjoni kwantifikata mqabbla mal-valur tal-limitu ta' kwantifikazzjoni aktar baxx (LLOQ). Kif gie iddikjarat fil-protokoll tal-prova, il-half-life tal-eliminazzjoni tal-mediċina hija ta' madwar 26 siegħa. Fl-istudju tal-Aplikant, ir-riżultati medji ta' dan il-parametru farmakokinetiku kienu ta' 19.3 sigħat u 19.0-il siegħa għall-komposti ta' referenza u ta' prova, rispettivament. Għalhekk, l-għażla tal-aħħar punt kampjun bħala li qieghed f'+96 siegħa jikkorrispondi għal aktar minn 3 half-lives (fuq il-bażi tal-informazzjoni teorika *a priori*) u għal aktar minn 5 half-lives (fuq il-bażi tal-valur sperimentali miksub fl-istudju). Fi kważi l-każijiet kollha (65/70), il-valuri miksuba ma kinux oghla minn 3 darbiet l-LLOQ u fl-ebda każ l-aħħar kampjun kwantifikat ma kien oghla minn 4 darbiet l-LLOQ. L-Aplikant inkluda dejta dwar Clast, billi pprova l-aħħar konċentrazzjoni kwantifikata għal kull voluntier u kull formulazzjoni u ċ-ċifri farmakokinetiċi individwali f'forma semilogaritmika.

Rigward l-aċċettazzjoni arbitraria tal-limitu ta' kwantifikazzjoni aktar baxx (LLOQ), l-Aplikant ikkunsidra li l-LLOQ huwa konformi mar-rekwiżiti rakkomandati mill-FDA fir-rigward ta' "reazzjoni meta mqabbla ma reazzjoni vojta" u "preċiżjoni u eżattezza". L-Aplikant sostna li l-issodisfar taż-żewġ kundizzjonijiet huwa kkonfermat u li l-eżattezza tista' tkun stmata. L-Aplikant ipprova ż-żewġ valuri (preċiżjoni u eżattezza) għaž-żewġ prodotti (idrossi-itraconazol u itraconazol) mis-6 kromatogrammi miksubin.

Fir-rigward tal-faži terminali li ttiehdet mis-Cmax f'ċerti voluntiera, din tista' taghti lok għal thassib jekk l-analizi farmakokinetika applikata kienet kumpartimentali, minhabba li dan jissuggerixxi li ma kinitx teżisti faži rapida ta' dispożizzjoni f'dawk il-każijiet meta mqabbla ma' dawk li jibqa'. L-analizi farmakokinetika applikata, skont ir-rakkomandazzjonijiet tal-aġenziji regolatorji, kienet amodellistika mhux kumpartimentali. Bl-użu ta' dan l-approċċ, ir-regressjoni bl-aħjar aġġustament tinzamm mid-dejta sperimentali sabiex tipprovdni stima affidabbli tal-kostanti ta' eliminazzjoni u għalhekk tal-parametri farmakokinetiċi meħuda minnu.

Is-CHMP kkunsidra li l-metodi applikati għall-kalkolu tal-AUC_t u AUC_{inf} u ta' 'l-aħħar kostanti ta' eliminazzjoni esponenzjali' huma standard u metodi ġeneralment aċċettati u nnota li d-dejta mitluba kienet ipprovduta, b'mill-inqas 3 punti ta' dejta użati għall-istima tal-faži ta' eliminazzjoni. Barra minn hekk, il-half-life ta' eliminazzjoni ta' itraconazole huwa ta' madwar 26 siegħa u nkisbu kampjuni tad-demmi fuq mill-inqas 3 darbiet il-half-life ta' eliminazzjoni. Itraconazole juri tmax pjuttost twil (madwar 6 sigħat) bħala riżultat ta' half-life ta' eliminazzjoni twil, madankollu l-istima tal-AUC kienet mill-inqas 4 darbiet it-tmax, li jindika li f'dawn il-persuni l-mediċina kienet giet assorbita mill-apparat gastrointestinali, u li l-mediċina fil-ġisem mhijiex dipendenti fuq id-differenzi bejn iż-żewġ formulazzjonijiet.

Madankollu, is-CHMP innota li l-Applikant ma ddeterminax kif xieraq il-limiti tal-LOQ u ma pprovdix informazzjoni dettaljata dwar l-għażla ta' punti għall-kalkolu tal-faži terminali, lanqas ta' punti magħżula għall-profilu individwali u għas-segmenti. Għaldaqstant mhux magħruf kif giet ikkalkolata l-faži terminali u l-erja residwa. Għalhekk, il-problema mhix biss il-hames sugġetti tal-fajl oriġinali iżda wkoll in-nuqqas ta' kalkoli farmakokinetiċi. Is-CHMP esprima dubji dwar il-kwalità tal-LOQ, billi nnota n-nuqqas ta' speċifikazzjonijiet sommarji u kkonkluda li problemi bħal dawn ta' erjas residwi x'aktarx jaffettwaw sugġetti oħra minbarra l-hamsa diġà identifikati. Ġew ippreżentati valuri għall-parametri farmakokinetiċi, iżda mingħajr l-ebda dokumentazzjoni tal-kalkolu tagħhom, li għalhekk ma jippermettix li ssir verifika. L-iskeda tat-tehid ta' kampjuni għandha tkopri l-kurva ta' hin ta' konċentrazzjoni tal-plażma għal tul ta' żmien biżżejjed sabiex tipprovdni stima affidabbli tal-estensjoni tal-espożizzjoni li tinkiseb jekk l-AUC_t huwa mill-inqas 80% tal-AUC_∞. Ma ġewx ipprovduti argumenti validi li jiġġustifikaw in-nuqqas ta' kalkoli farmakokinetiċi kredibbli, minhabba li l-valur ta' LOQ użat fil-metodu analitiku ma kienx stabbilit permezz ta' proċess ta' konvalida, iżda aċċettat arbitrarjament bħala 5 ng/ml (l-iktar kalibratur baxx). Jekk l-LOQ reali tal-metodu huwa ħafna aktar baxx minn kemm huwa stmat, dan jista' jirriżulta f'fattur ta' żball akbar, l-aktar għad-determinazzjoni tal-faži terminali tal-linja estrapolata u tal-erja residwa. Il-medda tal-intervall ta' kunfidenza għal erjas totali u residwi la tispjega u lanqas ittejjeb il-kredibbiltà tal-kalkoli, l-aktar minhabba li ma ġewx ipprovduti punti ta' stima. Il-korrettezza tal-kalkoli ta' punti ta' stima ma setgħetx tkun evalwata u m'hemm l-ebda sommarju tal-kalkoli ta' speċifikazzjoni għall-analizi tad-differenzi u intra- u intervarjabbiltà, proporzjonijiet individwali u differenzi għall-parametri farmakokinetiċi. Is-CHMP kkunsidra li n-nuqqas ta' evalwazzjoni tal-istimaturi tal-analizi ta' parametri kinetiċi jfixxkel il-valutazzjoni xierqa tad-dejta.

Għaldaqstant, l-Applikant ma pprovdix biżżejjed informazzjoni dwar id-daqs tal-kampjun, il-prova tal-qawwa jew il-koeffiċjenti ta' inter- u intravarjabbiltà. Ċerti koeffiċjenti ta' varjabbiltà u dejta dwar il-varjabbiltà tal-parametri farmakokinetiċi ewlenin tal-mediċina ewlenija kienu pprovduti iżda l-oriġini tagħha ma setgħetx tkun stabbilita. Minhabba dan it-thassib pendenti u n-nuqqas ta' dokumentazzjoni, is-CHMP ma setax jikkunsidra li Prokanazol huwa bijoekwivalenti għall-prodott ta' referenza u kkunsidra li kienet meħtieġa aktar dejta qabel ma tiġi pprovduta opinjoni. Għaldaqstant is-CHMP adotta Lista ta' Kwistjonijiet Pendenti:

1. Jekk jogħġbok ipprovdni kalkoli ta' dawn li ġejjin wara li tneħhi l-voluntiera b'valuri taħt l-LOQ: a. AUC_{inf}; b. AUC_t; c. Cmax.
2. Jekk jogħġbok ipprovdni d-dejta mhux ipproċessata tal-voluntiera kollha użati għall-kalkoli.

L-Applikant issottometta l-valuri tas-Cmax, AUCt u AUCinf għall-voluntieri kollha u ddikjara li d-disinn tal-istudju kien jinkludi hinijiet ta' teħid ta' kampjuni fil-fażijiet ta' assorbiment u eliminazzjoni tard sabiex jintużaw riżultati li ma jaqbzux il-limitu ta' kwantifikazzjoni. B'konsegwenza ta' dan, il-voluntiera kollha jew kwazi kollha kellhom punt wieħed jew aktar b'valuri taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni (BLQ). Il-voluntier numru 24 wera assorbiment imnaqqas bi 52% tal-punti ta' teħid ta' kampjuni BLQ, u punt ta' teħid ta' kampjuni wieħed biss b'valuri kwantifikabbli mill-koncentrazzjoni massima tiegħu. B'riżultat ta' dan, WinNonlin ma jistax jikkalkula l-porzjon tal-erja sakemm ikun infinit u l-AUCinf għalhekk jidher li hu nieqes. Iċ-ċentru analitiku jagħti biss riżultati numeriċi meta l-koncentrazzjoni mhix BLQ, u għalhekk mhux possibbli li jagħmel xi kalkoli b'dawn ir-riżultati. Analizi aktar dettaljata tad-determinazzjonijiet kwantifikabbli wriet li fil-każ tal-formulazzjoni ta' referenza, 4 minn 9 konċentrazzjonijiet ma laħqux valuri 'l fuq minn 4xLOQ u l-ebda waħda ma laħqet dawn il-livelli għall-formulazzjoni ta' prova. Huwa għalhekk impossibbli li wieħed jikkalkola kwalunkwe AUC b'qawwa minima. Il-varjabbiltà bejn il-pazjenti f'konċentrazzjonijiet tas-serum wara t-teħid orali ta' itraconazole ġiet deskritta fil-letteratura, u tidher l-aktar bil-formulazzjoni f'kapsuli (differenzi sa 15-il darba). Għaldaqstant, ir-riżultati farmakokinetiċi u ta' bijoekwivalenza ġew analizzati bid-dejta kollha disponibbli miksuba minn 35 mis-36 voluntiera inklużi fl-istudju, wara li tneħħa l-voluntier 24 li ppreżenta mudell ta' assorbiment atipiku ċar u li ma kienx jippermetti l-evalwazzjoni tal-erja taħt il-kurva. L-intervalli ta' kunfidenza u l-valur tal-bijodisponibbiltà relattiva għat-3 parametri (Cmax, AUCt u AUCinf) kienu pprovduti. L-Applikant ipprova wkoll id-dejta mhux ipproċessata għall-voluntiera kollha kif kien talab is-CHMP.

Is-CHMP nnota li ma ntużawx valuri taħt l-LOQ stmat ta' 5 ng/ml u li l-aħħar valur oghla mil-LOQ intuża għall-kalkolu tal-AUCinf. L-ebda voluntier ma kellu jitneħħa minhabba interpretazzjoni hażina jew użu hażin ta' valuri taħt l-LOQ u barra minn hekk, l-Applikant ipprova l-intervalli ta' kunfidenza ta' 90% kkalkolati għas-36 suġġett kollha bl-eskluzjoni tas-suġġett 24. Is-CHMP kkalkola mill-ġdid l-intervalli ta' kunfidenza ta' 90% u kiseb riżultati li jixbhu lil dawk ipprovduti mill-Applikant. Għalhekk, il-bioekwivalenza tista' tkun ikkunsidrata ppruvata għall-35 suġġett li kienu inklużi fl-analizi. Madankollu, mhux aċċettabbli li jkun eskluż is-suġġett 24 minhabba konċentrazzjonijiet ta' plazma itraconazole baxxi. Skont id-dokument tal-Mistoqsijiet u Tweġibiet tas-sottogrupp EWP dwar il-farmakokinetika tas-CHMP rigward il-linja gwida dwar il-bijodisponibbiltà u l-bioekwivalenza, l-eskluzjoni tad-dejta mhijiex ġustifikata u ma tistax tiġi aċċettata fuq il-bażi ta' analizi statistika jew għal raġunijiet farmakokinetiċi biss, peress li huwa impossibbli li wieħed jiddistingwi bejn l-effetti ta' formulazzjoni u l-effetti farmakokinetiċi. Spjegazzjonijiet aċċettabbli sabiex dejta farmakokinetika tkun eskluża jew biex ikun eskluż suġġett huma vjolazzjonijiet tal-protokoll, li ma jidhrux f'dan l-istudju. Meta wieħed jinkludi d-dejta għas-suġġett 24, il-bioekwivalenza ma tistax tiġi ppruvata, minhabba li l-intervalli ta' kunfidenza ta' 90% għal AUC u Cmax imbagħad jaqgħu barra mill-kriterji normali ta' aċċettazzjoni ta' 80-125%. Għaldaqstant ir-riskju potenzjali gravi potenzjali għas-saħħa pubblika minhabba nuqqas ta' bioekwivalenza baqgħet mhux solvuta. Abbażi tad-dejta globali mis-36 suġġett kollha, il-bioekwivalenza ma ġietx ippruvata u għalhekk il-proporzjon benefiċċju riskju għal dan il-prodott generiku huwa kkunsidrat wieħed negattiv.

RAĠUNIJET GĦAL OPINJONI NEGATTIVA

Is-CHMP kkunsidra li l-bioekwivalenza bejn il-prodott ta' prova u dak ta' referenza ma ngħatatx prova tagħha biżżejjed, u li għaldaqstant il-prodott mhuwiex ikkunsidrat approvat għall-indikazzjonijiet mitluba.

Billi

- is-CHMP kkunsidra li l-bioekwivalenza ma setgħetx tintwera,
- l-eskluzjoni ta' suġġett fuq barra mhijiex aċċettata, minhabba li d-dejta għandha tiġi interpretata fit-totalità tagħha,
- il-benefiċċju riskju tal-prodott generiku Prokanazol huwa meqjus negattiv,

is-CHMP rrakkomanda r-rifjut tal-ghoti tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq fl-Istati Membri kkonċernati u s-sospensjoni tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq fl-Istat Membru ta' Referenza, fejn il-prodott huwa awtorizzat bħalissa, għal Prokanazol u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).

ANNEX III

KUNDIZZJONIJIET GHAT-TNEHHIJA TAS-SOSPENSJONI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

L-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali, ikkoordinati mill-Istat Membru ta' Referenza, ghandhom jiżguraw li l-kundizzjonijiet li ġejjin jiġu ssodisfati mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għandu jissottometti r-risultati ta' studju ta' bijoekwivalenza magħmul kif xieraq, b'konformità mad-dokument ta' Mistoqsijiet u Twegibiet tas-sottogrupp EWP dwar il-farmakokinetika tas-CHMP dwar il-Linja Gwida dwar il-Bijodisponibbiltà u Bijoekwivalenza.