

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA(ELE) FARMACEUTICĂ(E) ,
CONCENTRAȚIA(ELE), CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE ALE
MEDICAMENTULUI(ELOR), SOLICITANTUL(ȚII)/TITULARUL(II) AUTORIZAȚIEI DE
INTRODUCERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

<u>Statul membru UE/SEE</u>	<u>Titularul autorizației de introducere pe piață</u>	<u>Solicitantul</u>	<u>Denumirea (inventată)</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>
Republica Cehă	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4		Prokanazol	100 mg	Capsule tari	Administrare orală
Letonia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Capsule tari	Administrare orală
Lituania		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanaz	100 mg	Capsule tari	Administrare orală
Polonia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol	100 mg	Capsule tari	Administrare orală
Republica Slovacă		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol	100 mg	Capsule tari	Administrare orală
Slovenia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Capsule tari	Administrare orală

ANEXA II
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A PROKANAZOL ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (A SE VEDEA ANEXA I)

Itraconazolul este un antimicotic activ împotriva infecțiilor cauzate de dermatofiți, levuri, *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* și diferite alte levuri și ciuperci. Cea mai mare biodisponibilitate a itraconazolului se înregistrează atunci când capsulele sunt administrate imediat după o masă completă. Concentrațiile plasmatice maxime se ating după 3 până la 4 ore după o doză orală. Unul dintre metaboliți este hidroxitraconazolul, a cărui activitate antifungică *in vitro* este comparabilă cu cea a itraconazolului.

Produsul a fost autorizat în statul membru de referință în temeiul articolului 10 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE, iar cererea a fost depusă în statele membre în cauză în baza procedurii de recunoaștere reciprocă. Între statele membre în cauză s-a creat un dezacord cu privire la bioechivalența Prokanazol cu produsul original, deoarece nu s-a putut ajunge la un consens în ceea ce privește limitele cuantificării (LC) itraconazolului, validarea metodei de calculare a ratei C_x/λ_z (unde C_x este ultima concentrație evaluabilă iar λ_z este ultima constantă exponențială de eliminare) sau justificarea valorilor ASC rezidual care depășesc 20% din ASC total. Prin urmare, procedura a fost transmisă CHMP și s-a adoptat o listă de întrebări:

Solicitantului i se cere să justifice rezultatele prezentate în studiul de bioechivalență, în special calcularea ASC_{inf} și λ_z (ultima constantă exponențială de eliminare), precum și să furnizeze toate datele privind ASC_t . Calcularea ASC_{inf} și λ_z ar putea fi afectată de faptul că, în cazul anumitor voluntari, nu s-a atins faza de eliminare în special datorită acceptării arbitrare a limitei cuantificării (LC). De asemenea, în cazul anumitor voluntari (pe baza datelor prezentate), faza terminală a fost derivată din C_{max} .

Solicitantul a declarat că, deoarece metoda de calculare a ariei de sub curbă nu este descrisă în ghidul european (EMA), a fost utilizată metoda descrisă în ghidul FDA (pagina 9, paragraful III.A.8c), utilizându-se software-ul WinNonlin care folosește metode NCA („analiza necompartimentată”). Algoritmul utilizat pentru calcularea „ultimei constante exponențiale de eliminare” în modulul NCA se bazează pe regresia la cele mai mici medii pătrate și ajustarea prin coeficientul de determinare (R pătrat) ca funcție a numărului de puncte utilizate în calcule. Solicitantul a furnizat, de asemenea, toți parametrii farmacocinetici, printre care aria de sub curbă până la ultima concentrație cuantificată (ASC_t).

În ceea ce privește afirmația conform căreia faza de eliminare nu a fost atinsă la anumiți voluntari, solicitantul a considerat că pentru a se evalua dacă un voluntar a atins faza de eliminare trebuie să se ia în considerare punctele eșantionului experimental și valorile obținute ale concentrației. În același fel, va fi important să se ia în considerare ultima concentrație cuantificată în comparație cu valoarea limitei inferioare a cuantificării (LIC). Astfel cum s-a precizat în protocolul studiului, timpul de înjumătățire prin eliminare a medicamentului este de aproximativ 26 de ore. În studiul solicitantului, rezultatele medii ale acestui parametru farmacocinetic au fost 19,3 și 19,0 ore pentru referință și respectiv pentru compuşii de testat. Prin urmare, selectarea ultimului punct al eșantionului ca fiind la +96 ore este echivalent cu mai mult de 3 timpi de înjumătățire (pe baza valorii experimentale obținute în cadrul studiului). În aproximativ toate cazurile (65/70), valorile obținute nu au fost mai mari de triplul valorii LIC și în niciun caz ultimul eșantion cuantificat nu a fost mai mare decât de 4 ori LIC. Solicitantul a inclus date privind Clast, prezentând ultima concentrație cuantificată pentru fiecare voluntar și formula și cifrele semilogaritmice farmacocinetice individuale.

În ceea ce privește acceptarea arbitrară a limitei inferioare a cuantificării (LIC), solicitantul a considerat că LIC este conformă cu cerințele recomandate de FDA în legătură cu „răspunsul în comparație cu lipsa răspunsului” și „precizia și exactitatea”. Solicitantul a susținut că îndeplinirea ambelor condiții este confirmată și că exactitatea poate fi estimată. Solicitantul a furnizat ambele valori (precizie și exactitate) pentru ambele produse (hidroxitraconazol și itraconazol) din cele 6 cromatograme obținute.

În ceea ce privește derivarea fazei terminale din C_{max} la anumiți voluntari, aceasta poate reprezenta o cauză de preocupare dacă analiza farmacocinetică aplicată a fost compartimentată, deoarece ar sugera că în cazurile respective nu a existat o fază de dispunere, în comparație cu celelalte cazuri. Analiza farmacocinetică aplicată, în urma recomandărilor agențiilor de reglementare, a fost amodelistică necompartimentată. Utilizând această abordare, regresia cu cea mai adecvată ajustare este reținută din datele experimentale pentru a oferi o estimare fiabilă a constantei de eliminare și, astfel, a parametrilor farmacocinetici derivați din aceasta.

CHMP a considerat că metodele aplicate pentru calcularea ASC_t și ASC_{inf} și „ultima constantă exponențială de eliminare” sunt metode standard și general acceptate și a observat că datele cerute au fost furnizate, cel puțin 3 puncte de date fiind utilizate pentru estimarea fazei de eliminare. De asemenea, timpul de înjumătățire prin eliminare al itraconazolului este de aproximativ 26 de ore iar probele de sânge au fost obținute după cel puțin trei ori timpul de înjumătățire prin eliminare. Itraconazolul prezintă un t_{max} relativ lung (aproximativ 6 h) ca urmare a timpului lung de înjumătățire prin eliminare; cu toate acestea, estimarea ASC a fost de cel puțin 4 ori t_{max} , indicând că în cazul acestor subiecți medicamentul a fost absorbit din tractul gastrointestinal și că medicamentul din organism nu depinde de diferențele dintre cele două formule.

Cu toate acestea, CHMP a hotărât că solicitantul nu a determinat în mod corespunzător limitele LC și nu a furnizat informații detaliate referitoare la opțiunea cu privire la punctele pentru calcularea fazei terminale și nici cu privire la punctele alese pentru profilul individual și segmente. Prin urmare, nu se cunoaște modul de calcul al fazei terminale și a ariei reziduale. Prin urmare, problema nu este reprezentată doar de cei cinci subiecți din dosarul original, ci și de absența calculelor farmacocinetice. CHMP și-a exprimat îndoiala cu privire la calitatea LC, observând lipsa specificațiilor din sumar și a concluzionat că este probabil ca probleme similare cu privire la aria reziduală să afecteze și alți subiecți în afară de cei cinci deja identificați. Au fost prezentate valori pentru parametri farmacocinetici, însă fără documentație cu privire la calcularea acestora, lucru care a împiedicat verificarea. Programul de eșantionare trebuie să includă curba temporală a concentrației plasmatice suficient de mult pentru a oferi o estimare fiabilă a gradului de expunere obținut dacă ASC_t este cel puțin 80% din ASC_{∞} . Nu fost prezentate argumente valabile pentru a se justifica lipsa calculelor farmacocinetice credibile, deoarece valoarea LC utilizată în metoda analitică nu a fost determinată printr-un proces de validare, ci a fost acceptată în mod arbitrar ca 5 ng/ml (cel mai scăzut etalon). Dacă LC reală a metodei este mult mai scăzută decât cea asumată, acest lucru poate avea ca rezultat un factor mai mare de eroare, în special pentru determinarea fazei terminale a liniei extrapolate și a zonei reziduale. Intervalul de încredere pentru aria totală și pentru cea reziduală nu explică și nici nu îmbunătățește calculele, în special deoarece nu au fost furnizate puncte estimative. Corectitudinea calculelor punctelor estimative nu a putut fi evaluată și nu există un rezumat al calculelor din specificații pentru analiza varianței și intra- și inter-variabilității, a raporturile individuale și a diferențelor pentru parametrii cinetici împiedică evaluarea corespunzătoare a datelor.

În concluzie, solicitantul nu a furnizat suficiente informații cu privire la dimensiunea eșantionului, testul de putere sau coeficienții de inter- și intra-variabilitate. Anumiți coeficienți și date privind variabilitatea principalilor parametri farmacocinetici ai medicamentului părinte au fost prezentate însă originea lor nu a putut fi determinată. Datorită acestor preocupări nerezolvate și lipsei documentației, CHMP nu a putut considera Prokanazol ca fiind bioechivalent cu produsul de referință și a considerat că sunt necesare mai multe date înainte de formularea unui aviz. Prin urmare, CHMP a adoptat o listă a chestiunilor nesoluționate:

1. *Vă rugăm să prezentați calculele următoarelor după eliminarea voluntarilor cu valori sub LC:*
a. ASC_{inf} ; b. ASC_t ; c. C_{max}
2. *Vă rugăm să prezentați datele neprocesate pentru toți voluntarii utilizați pentru calcule.*

Solicitantul a prezentat valorile C_{max} , ASC_t și ASC_{inf} pentru toți voluntarii și a afirmat că proiectul studiului include timpi de eșantionare în fazele de absorbție și eliminare întârziată pentru a utiliza rezultatele care nu depășesc limita de cuantificare. Ca urmare, toți sau majoritatea voluntarilor au prezentat unul sau

mai multe puncte cu valori sub limita de cuantificare (SLC). Voluntarul cu numărul 24 a prezentat o absorbție scăzută cu 52% a punctelor de eșantionare SLC și numai un punct de eșantionare cu valori cuantificabile din concentrația sa maximă. Ca urmare, WinNonlin nu poate calcula porțiunea din arie până la infinit și, prin urmare, ASC_{inf} pare să lipsească. Centrul analitic prezintă numai rezultate numerice atunci când concentrația nu este SLC, astfel încât nu este posibilă efectuarea niciunui calcul cu aceste rezultate. O analiză mai detaliată a determinărilor cuantificabile a indicat că în cazul formulei de referință, 4 din 9 concentrații nu ating valori peste 4xLC și niciuna nu atins aceste niveluri pentru formula de testat. Prin urmare, este imposibil să se calculeze orice ASC cu o minimă soliditate. Variabilitatea între pacienți în concentrațiile serice în urma administrării pe cale orală a itraconazolului a fost descrisă în literatură și este mai pregnantă în cazul formulei capsulă (până la de 15 ori mai multe diferențe). Prin urmare, rezultatele farmacocinetice și ale bioechivalenței au fost analizate cu toate datele disponibile obținute de la 35 sau 36 de voluntari incluși în studiu, după îndepărtarea voluntarului 24 care prezenta un model de absorbție clar atipic care prevenea evaluarea ariei de sub curbă. Intervalele de încredere și valoarea biodisponibilității relative pentru cei 3 parametri (C_{max}, ASC_t și ASC_{inf}) au fost furnizate. Solicitantul a furnizat și datele neprelucrate pentru toți voluntarii, în conformitate cu cerințele CHMP.

CHMP a observat că nu s-au folosit valori sub LC estimată de 5 ng/ml și că ultima valoare peste LC a fost folosită pentru estimarea ASC_{inf}. Nu a fost necesară eliminarea niciunui voluntar datorită interpretării eronate sau a utilizării incorecte a valorilor sub LC și, mai mult decât atât, solicitantul a furnizat intervalele de încredere calculate de 90% pentru toți cei 36 de subiecți și prin excluderea subiectului 24. CHMP a recalculat intervalele de încredere 90% și a obținut rezultate comparabile cu cele prezentate de către solicitant. Prin urmare, bioechivalența poate fi considerată demonstrată pentru cei 35 de subiecți incluși în analiză. Cu toate acestea, excluderea subiectului 24 datorită concentrațiilor plasmatice scăzute de itraconazol nu este acceptabilă. În conformitate cu întrebările și răspunsurile asupra orientării privind biodisponibilitatea și bioechivalența ale Grupului de lucru pentru eficacitate – subgrupul de farmacocinetică al CHMP, excluderea datelor nu se justifică și nu poate fi acceptată pe baza analizei statistice sau numai din motive farmacocinetice, deoarece este imposibil să se facă o distincție între efectele formulei și efectele farmacocinetice. Explicațiile acceptabile pentru excluderea datelor farmacocinetice sau de excludere a unui subiect ar reprezenta încălcări ale protocolului, care nu sunt respectate în acest studiu. La includerea datelor pentru subiectul 24, bioechivalența nu poate fi dovedită, deoarece intervalele de încredere 90% pentru ASC și C_{max} ar fi în afara criteriilor de acceptare normală de 80 – 125%. Prin urmare, potențialul risc grav pentru sănătatea publică datorită lipsei bioechivalenței rămâne nesoluționat. Pe baza tuturor datelor de la toți cei 36 de subiecți, bioechivalența nu a fost dovedită și, astfel, raportul beneficii-riscuri pentru acest produs generic este considerat negativ.

MOTIVE PENTRU AVIZUL NEGATIV

CHMP a considerat că bioechivalența dintre produsul testat și cel de referință nu a fost dovedită suficient și, prin urmare, produsul nu poate fi aprobat pentru indicațiile la care se face referire.

Întrucât

- CHMP a considerat că bioechivalența nu a putut fi demonstrată,
- excluderea unui subiect care a prezentat valori diferite nu este acceptată, deoarece datele trebuie interpretate în ansamblu,
- raportul beneficii-riscuri al produsului generic Prokanazol este considerat negativ,

CHMP a recomandat refuzul acordării autorizației de introducere pe piață în statele membre în cauză și suspendarea autorizației de introducere pe piață în statul membru de referință, unde produsul este în prezent autorizat, pentru Prokanazol și denumirile asociate (a se vedea anexa I).

ANEXA III

CONDIȚII PENTRU RIDICAREA SUSPENDĂRII AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Autoritățile naționale competente, sub coordonarea statului membru de referință, se asigură că titularii autorizației de introducere pe piață respectă următoarele condiții:

Titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să transmită rezultatele unui studiu de bioechivalență desfășurat corect, în conformitate cu întrebările și răspunsurile asupra orientării privind biodisponibilitatea și bioechivalența ale Grupului de lucru pentru eficacitate – subgrupul de farmacocinetică al CHMP.