

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORM, SILY, SPÔSOB PODÁVANIA,
ŽIADATEĽ/DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u> <u>EÚ/EHP</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o</u> <u>registrácii</u>	<u>Žiadateľ</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob</u> <u>podávania</u>
Česká republika	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4		Prokanazol	100 mg	Tvrdé kapsuly	Perorálne použitie
Lotyšsko		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Tvrdé kapsuly	Perorálne použitie
Litva		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanaz	100 mg	Tvrdé kapsuly	Perorálne použitie
Poľsko		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanazol	100 mg	Tvrdé kapsuly	Perorálne použitie
Slovenská republika		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanazol	100 mg	Tvrdé kapsuly	Perorálne použitie
Slovinsko		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praha 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Tvrdé kapsuly	Perorálne použitie

PRÍLOHA II
VEDECKÉ ZÁVERY

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU PROKANAZOL A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Itrakonazol je antimykotikum, účinné proti infekciám zapríčineným dermatofytmi, kvasinkami, *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* a rôznymi inými kvasinkami a hubami. Orálna biologická dostupnosť itrakonazolu je maximálna, keď sa kapsuly užívajú ihneď po hlavnom jedle. Najvyššie hodnoty itrakonazolu v plazme sa dosiahnu do 3 až 4 hodín po orálnej dávke. Jedným z metabolitov je hydroxyitakonazol, ktorý má *in vitro* fungicídny účinok porovnateľný s itrakonazolom.

Liek bol registrovaný v referenčnom členskom štáte v súlade s článkom 10 ods.1 smernice 2001/83/ES a žiadosť bola predložená v príslušných členských štátoch v súlade s postupom vzájomného uznávania. Príslušné členské štáty nevyriešili nezhodu týkajúcu sa bioekvivalencie lieku Prokanazol s pôvodným liekom, pretože nebolo možné dospieť k dohode týkajúcej sa hraníc kvantifikácie itrakonazolu, platnosti metódy výpočtu pomeru C_x/λ_z (kde C_x je posledná hodnotená koncentrácia a λ_z je posledná exponenciálna eliminačná konštanta) alebo odôvodnenia hodnôt reziduálnej plochy pod krivkou (AUC) vyššej ako 20 % celkovej AUC. Konanie bolo preto predložené výboru CHMP a bol prijatý zoznam otázok:

Žiadateľ bol vyzvaný, aby odôvodnil výsledky predloženej štúdie bioekvivalencie, najmä výpočtu AUC_{inf} a λ_z (posledná exponenciálna eliminačná konštanta) a aby predložil všetky údaje o AUC. Výpočet AUC_{inf} a λ_z mohol byť ovplyvnený skutočnosťou, že v prípade niektorých dobrovoľníkov nebola dosiahnutá eliminačná fáza, najmä v dôsledku ľubovoľného prijatia hranice kvantifikácie. V prípade niektorých dobrovoľníkov (na základe predložených údajov) bola navyše terminálna fáza odvodená z C_{max} .

Žiadateľ uviedol, že vzhľadom na to, že v Európskej príručke (EMA) nie je opísaná metóda na výpočet plochy pod krivkou, bola použitá metóda opísaná v príručke FDA (9. strana, odsek III.A.8c) s pomocou softvéru WinNonlin, ktorý využíva modul NCA (nekompartmentová analýza). Algoritmus použitý na výpočet „poslednej exponenciálnej eliminačnej konštanty“ v module NCA je založený na regresii najmenších štvorcov a úprave pomocou determináčného koeficientu (štvorec R) ako funkcie počtu bodov použitých vo výpočtoch. Žiadateľ tiež predložil všetky odlišné farmakokinetické parametre, okrem iného plochu pod krivkou až do poslednej kvantifikovanej koncentrácie (AUCt).

Pokiaľ ide o vyjadrenie, že eliminačná fáza nebola v prípade niektorých dobrovoľníkov dosiahnutá, žiadateľ usúdil, že zhodnotenie skutočnosti, či dobrovoľník dosiahol eliminačnú fázu, vyžaduje, aby sa zohľadnili body experimentálnych vzoriek a získané hodnoty koncentrácií. Podobne bude dôležité vziať do úvahy poslednú kvantifikovanú koncentráciu v porovnaní s hodnotou dolnej hranice kvantifikácie (ďalej len LLOQ). Ako bolo uvedené v protokole skúšky, polčas eliminácie lieku je asi 26 hodín. V štúdii žiadateľa boli priemerné hodnoty výsledkov tohto farmakokinetického parametra 19,3 hodín pre referenčnú a 19,0 hodín pre testovanú zlúčeninu. Výber posledného bodu vzorky +96 hodín preto zodpovedá viac ako 3 polčasom (podľa teoretickej apriórnej informácie) a viac ako 5 polčasom (podľa experimentálnej hodnoty získanej v štúdii). Takmer vo všetkých prípadoch (65/70) získané hodnoty neboli vyššie ako trojnásobok LLOQ a v žiadnom prípade nebola posledná kvantifikovaná vzorka vyššia ako štvornásobok LLOQ. Žiadateľ uviedol údaje o poslednej koncentrácii, čím poskytol poslednú kvantifikovanú koncentráciu pre každého dobrovoľníka a zmes jednotlivé semilogaritmické farmakokinetické údaje.

Pokiaľ ide o ľubovoľné prijatie dolnej hranice kvantifikácie (LLOQ), žiadateľ usúdil, že LLOQ zodpovedá požiadavkám, ktoré odporúča FDA vo vzťahu k „reakcii v porovnaní so žiadnou reakciou“ a „presnosti a správnosti“. Žiadateľ argumentoval, že splnenie oboch podmienok je potvrdené a že presnosť možno odhadnúť. Žiadateľ poskytol obidve hodnoty (presnosť a správnosť) pre obidva lieky (hydroxyitakonazol a itrakonazol) zo 6 získaných chromatogramov.

Pokiaľ ide o záverečnú fázu odvodenú z C_{max} v prípade niektorých dobrovoľníkov, ktorá by mohla vyvolať znepokojenie, ak by aplikovaná farmakokinetická analýza bola kompartmentová, pretože by to naznačovalo, že rýchla dispozičná fáza v týchto prípadoch neexistuje v porovnaní so zvyšnými prípadmi. Použitá farmakokinetická analýza bola podľa odporúčaní regulačných úradov nekompartmentová a modelistická. Pomocou tohto prístupu sa z experimentálnych údajov zachová regresia s najlepším nastavením, aby sa získal spoľahlivý odhad eliminačnej konštanty, a tým aj z nej odvodených farmakokinetických parametrov.

Výbor CHMP usúdil, že použité metódy na výpočet AUC_t a AUC_{inf} a poslednej exponenciálnej eliminačnej konštanty sú štandardné a všeobecné prijaté metódy, a poznamenal, že boli predložené požadované údaje a na odhadnutie eliminačnej fázy boli použité posledné 3 dátové body. Polčas eliminácie itrakonazolu je asi 26 hodín a krvné vzorky sa získali počas najmenej trojnásobku polčasu eliminácie. Itrakonazol prejavuje skôr dlhý t_{max} (asi 6 hod.) ako výsledok dlhého polčasu eliminácie, avšak odhad AUC bol najmenej štvornásobok t_{max} , z čoho vyplýva, že v prípade týchto jedincov sa liek absorboval z gastrointestinálneho traktu a že liek v tele nie je závislý od rozdielov medzi týmito 2 zmesami.

Výbor CHMP však poznamenal, že žiadateľ neurčil správne hranice kvantifikácie a neposkytol podrobné informácie o výbere bodov pre výpočet terminálnej fázy, ani o bodoch zvolených pre jednotlivé profily a segmenty. Preto nie je známe, ako bola vypočítaná terminálna fáza a reziduálna oblasť. Problém teda netvorí len týchto päť bodov pôvodnej dokumentácie, ale aj neprítomnosť farmakokinetických výpočtov. Výbor CHMP vyjadril pochybnosti o kvalite hranice kvantifikácie, pričom si všimol nedostatok súhrnných špecifikácií, a dospel k záveru, že podobné problémy reziduálnych oblastí pravdepodobne ovplyvnia okrem piatich zistených bodov aj ďalšie body. Boli predložené hodnoty pre farmakokinetické parametre, ale bez akejkoľvek dokumentácie o ich výpočte, čo zabráňuje vo verifikácii. Schéma odoberania vzoriek by mala zachytávať krivku času koncentrácie v plazme dostatočne dlhú na získanie spoľahlivého odhadu miery expozície, ktorá sa dosiahne, ak je AUC_t najmenej 80 % z AUC_{∞} . Na odôvodnenie nedostatku spoľahlivých farmakokinetických výpočtov neboli predložené platné argumenty, pretože hodnota hranice kvantifikácie použitá v analytickej metóde nebola určená na základe procesu validácie, ale bola ľubovoľne prijatá ako 5 ng/ml (najnižší kalibrátor). Ak je aktuálna hranica kvantifikácie metódy oveľa nižšia ako predpoklad, môže to viesť k väčšiemu faktoru chyby, najmä pri určovaní terminálnej fázy extrapoláčnej priamky a reziduálnej oblasti. Rozsah intervalu spoľahlivosti pre celkovú a reziduálnu oblasť nevysvetľuje ani nezvyšuje spoľahlivosť výpočtov, najmä keď neboli poskytnuté žiadne body referenčnej vzorky. Správnosť výpočtov bodov referenčnej vzorky sa nemohla vyhodnotiť a neexistuje súhrn výpočtov špecifikácií pre analýzu odchýlky vnútornej a vonkajšej variability, jednotlivých pomerov a rozdielov pre farmakokinetické parametre. Výbor CHMP usudzuje, že keď nebola vyhodnotená analýza kinetických parametrov referenčných vzoriek, údaje nemôžu byť náležite vyhodnotené.

A teda žiadateľ nepredložil dostatočné informácie o veľkosti vzorky, teste účinnosti ani o koeficientoch vnútornej a vonkajšej variability. Boli predložené niektoré koeficienty variability a údaje o variabilite hlavných farmakokinetických parametroch pôvodného lieku, ale jeho pôvod nebolo možné určiť. Výbor CHMP vzhľadom na nevyriešené výhrady a nedostatočnú dokumentáciu nebol schopný považovať Prokanazol za bioekvivalentný s referenčným liekom a usúdil, že pred vydaním stanoviska je potrebných viac údajov. Výbor CHMP preto prijal zoznam nevyriešených záležitostí:

1. *Uskutočnite výpočty nasledujúcich hodnôt po vylúčení dobrovoľníkov s hodnotami nižšími ako je hranica kvantifikácie: a. AUC_{inf} ; b. AUC_t ; c. C_{max}*
2. *Predložte prvotné údaje o všetkých dobrovoľníkoch použitých pre výpočty.*

Žiadateľ predložil hodnoty C_{max} , AUC_t a AUC_{inf} pre všetkých dobrovoľníkov a uviedol, že rozvrh štúdie zahŕňa časy odoberania vzoriek vo fázach absorpcie a neskorej eliminácie, aby sa použili výsledky, ktoré neprekračujú limit kvantifikácie. V dôsledku toho mali všetci alebo takmer všetci dobrovoľníci jeden alebo niekoľko bodov s hodnotami nižšími ako je hranica kvantifikácie (BLQ). Počet dobrovoľníkov 24 preukázal zníženú absorpciu s hodnotou bodov odoberania vzoriek BLQ 52 % a len jeden bod odoberania vzoriek s kvantifikovateľnými hodnotami z jeho maximálnej koncentrácie. Softvér WinNonlin preto nedokáže

vypočítať pomer oblasti až do nekonečna, a preto sa zdá, že AUC_{inf} bude chýbať. Analytické stredisko poskytuje len numerické výsledky, keď koncentrácia nie je nižšia ako hranica kvantifikácie, takže s týmito výsledkami nie je možné uskutočniť žiadne výpočty. Z podrobnejšej analýzy kvantifikovateľných určení vyplynulo, že v prípade referenčnej zmesi 4 z 9 koncentrácií nedosiahli hodnoty vyššie ako štvornásobok hranice kvantifikácie a žiadna nedosiahla tieto hladiny pre testovanú zmes. Teda nie je možné vypočítať žiadnu AUC s minimálnou spoľahlivosťou. V literatúre je opísaná variabilita medzi pacientmi, pokiaľ ide o sérové koncentrácie po perorálnom podaní itrakonazolu, a najpozoruhodnejšia je v prípade kapsúl (rozdiely až do 15-násobku). Preto sa analyzovali farmakokinetické výsledky a výsledky bioekvivalencie so všetkými dostupnými údajmi získanými od 35 z 36 dobrovoľníkov zapojených do štúdie po vylúčení dobrovoľníka č. 24, ktorý prejavoval výrazne atypický vzorec absorpcie, ktorý zabránil vyhodnotiť plochu pod krivkou. Boli poskytnuté intervaly spoľahlivosti a hodnota relatívnej biologickej dostupnosti pre 3 parametre (C_{max}, AUC_t a AUC_{inf}). Žiadateľ predložil aj prvotné údaje pre všetkých dobrovoľníkov, ako to požadoval výbor CHMP.

Výbor CHMP poznamenal, že sa nepoužili hodnoty nižšie ako je odhadnutá hranica kvantifikácie 5 ng/ml a že pre odhad AUC_{inf} sa použila posledná hodnota vyššia, ako je hranica kvantifikácie. Žiaden dobrovoľník nemusel byť vylúčený pre nesprávnu interpretáciu alebo nesprávne použitie hodnôt nižších ako hranica kvantifikácie a žiadateľ okrem toho predložil vypočítané 90 % intervaly spoľahlivosti pre všetkých 36 jedincov s vylúčeným subjektom č. 24. Výbor CHMP prepočítal 90 % intervaly spoľahlivosti a získal výsledky porovnateľné s tými, ktoré predložil žiadateľ. Bioekvivalencia sa teda môže považovať za dokázanú v prípade 35 jedincov, ktorí boli zahrnutí do analýzy. Vylúčenie subjektu č. 24 pre nízke koncentrácie itrakonazolu v plazme však nie je prijateľné. Vylúčenie údajov v súlade s dokumentom otázok a odpovedí podskupiny pre farmakokinetiku pracovnej skupiny pre účinnosť výboru CHMP týkajúcich sa usmernenia o biologickej dostupnosti a bioekvivalencii nie je oprávnené a nemôže sa akceptovať na základe štatistickej analýzy alebo z farmakokinetických dôvodov samotných, pretože nie je možné rozlíšiť medzi vplyvom zmesi a farmakokinetickými účinkami. Prijateľné vysvetlenia pre vylúčenie farmakokinetických údajov alebo pre vylúčenie subjektu by bolo porušením protokolu, čo sa nepozoruje v tejto štúdii. Keď sa použijú údaje pre subjekt č. 24, bioekvivalencia sa nemôže dokázať, pretože 90 % intervaly spoľahlivosti pre AUC a C_{max} sú potom mimo normálnych kritérií prijateľnosti 80 – 125 %. Potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie v dôsledku nedostatku bioekvivalencie preto ostáva nevyriešené. Bioekvivalencia sa na základe celkových údajov od všetkých 36 subjektov nedokázala a pomer prínosu a rizika pre tento generický liek sa považuje za negatívny.

ODÔVODNENIE NEGATÍVNEHO STANOVISKA

Výbor CHMP usúdil, že bioekvivalencia medzi testovaným a referenčným liekom sa dostatočne nedokázala a že liek sa nepovažuje za vhodný na registráciu pre požadované indikácie.

Keďže

- výbor CHMP usúdil, že bioekvivalencia sa nemohla preukázať;
- vylúčenie odlišného subjektu sa neakceptuje, pretože údaje sa musia interpretovať vo svojej celistvosti;
- pomer prínosu a rizika generického lieku Prokanazol sa považuje za negatívny,

výbor CHMP odporučil v príslušných členských štátoch zamietnuť registráciu lieku a dočasne zrušiť registráciu lieku Prokanazol a súvisiacich názvov v referenčnom členskom štáte, kde je tento liek v súčasnosti registrovaný (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III

PODMIENKY NA ODVOLANIE POZASTAVENIA REGISTRÁCIE

Príslušné vnútroštátne úrady koordinované referenčným členským štátom majú zabezpečiť, aby držitelia rozhodnutia o registrácii splnili nasledujúce podmienky:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii by mal predložiť výsledok náležite vykonanej štúdie bioekvivalencie v súlade s otázkami a odpoveďami podskupiny pre farmakokinetiku pracovnej skupiny pre účinnosť výboru CHMP týkajúcich sa usmernenia o biologickej dostupnosti a bioekvivalencii.