

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Predlagatelj</u>	<u>(Izmišljeno) ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Češka republika	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4		Prokanazol	100 mg	trde kapsule	peroralna uporaba
Latvija		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	trde kapsule	peroralna uporaba
Litva		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanaz	100 mg	trde kapsule	peroralna uporaba
Poljska		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol	100 mg	trde kapsule	peroralna uporaba
Slovaška republika		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol	100 mg	trde kapsule	peroralna uporaba
Slovenija		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	trde kapsule	peroralna uporaba

DODATEK II
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA PROKANAZOL IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Itrakonazol je protiglivno sredstvo, aktivno proti okužbam, ki jih povzročajo dermatofiti, kvasovke, glive *Aspergillus* spp, *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* ter razne druge kvasovke in glive. Peroralna biološka razpoložljivost itrakonazola je največja, če bolnik kapsule vzame takoj po celotnem obroku. Največje koncentracije v plazmi so dosežene 3 do 4 ure po peroralnem odmerku. Eden izmed presnovkov je hidroksiittrakonazol, katerega protiglivna aktivnost in vitro je primerljiva z itrakonazolom.

Zdravilo je bilo odobreno v referenčni državi članici v skladu s členom 10.1 Direktive 2001/83/ES, v zadevnih državah članicah pa je bila predložena vloga po postopku medsebojnega priznavanja. Zadevne države članice se niso strinjale glede biološke enakovrednosti zdravila Prokanazol in originatorja, saj niso dosegle soglasja o meji kvantifikacije (LOQ) itrakonazola, validaciji metode izračuna razmerja C_x/λ_z (pri čemer je C_x zadnja koncentracija, ki jo je mogoče ovrednotiti, λ_z pa zadnja konstanta eksponentne eliminacije) ali utemeljitvi vrednosti ostanka površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) nad 20 % skupne AUC. Postopek je bil zato napoten na CHMP, pri čemer je bil sprejet seznam vprašanj:

Predlagatelj so prosili za utemeljitev rezultatov predstavljene študije biološke enakovrednosti, zlasti izračuna AUC_{inf} in λ_z (zadnja konstanta eksponentne eliminacije), ter za predložitev vseh podatkov AUC_t . Na izračun AUC_{inf} in λ_z lahko vpliva dejstvo, da faza eliminacije pri nekaterih prostovoljcih ni bila dosežena, zlasti zaradi arbitrarne sprejemljivosti meje kvantifikacije (LOQ). Poleg tega je bila pri določenih prostovoljcih (na podlagi predloženih podatkov) terminalna faza izpeljana iz C_{max} .

Predlagatelj je navedel, da metoda za izračun površine pod krivuljo ni opisana v Evropskih priporočilih (EMA), zato so uporabili metodo, opisano v priporočilu FDA (stran 9, odstavek III.A.8c), in programsko opremo WinNonlin z modulom NCA („nekompartmentalizirana analiza“). Algoritem za izračun „zadnje konstante eksponentne eliminacije“ v modulu NCA temelji na regresiji z najmanjšimi kvadrati ter korekciji z določitvijo koeficienta (kvadriran R) kot funkcijo števila točk, uporabljenih v izračunih. Predlagatelj je predložil tudi vse različne farmakokinetične parametre, med drugim površino pod krivuljo do zadnje kvantificirane koncentracije (AUC_t).

Predlagatelj glede izjave, da faza eliminacije ni bila dosežena pri nekaterih prostovoljcih, meni, da je treba pri vrednotenju začetka faze eliminacije pri prostovoljcu upoštevati eksperimentalne točke vzorčenja in pridobljene vrednosti koncentracij. Podobno je treba upoštevati zadnjo kvantificirano koncentracijo v primerjavi z vrednostjo spodnje meje kvantifikacije (LLOQ). V protokolu preskušanja je bila navedena razpolovna doba eliminacije zdravila približno 26 ur. V študiji predlagatelja sta bila rezultata tega farmakokinetičnega parametra 19,3 ure za referenčno spojino in 19,0 ure za preskusno spojino. Zato izbrana zadnja točka vzorčenja +96 ur ustreza več kot trikratniku razpolovne dobe (na podlagi teoretične apriorne informacije) ter več kot petkratniku razpolovne dobe (na podlagi eksperimentalne vrednosti, pridobljene v študiji). V skoraj vseh primerih (65/70) pridobljene vrednosti niso presegale trikratnika LLOQ, v nobenem primeru pa rezultat zadnjega kvantificiranega vzorca ni bil višji od štirikratnika LLOQ. Predlagatelj je priložil podatke o vrednosti Clast, ki je zadnja kvantificirana koncentracija za vsakega prostovoljca in formulacijo, ter posamezne pollogaritemske farmakokinetične številke.

Predlagatelj je v zvezi z arbitrarno sprejemljivostjo spodnje meje kvantifikacije (LLOQ) upošteval, da je LLOQ v skladu z zahtevami, ki jih priporoča FDA v zvezi z „odzivom v primerjavi s slepim poskusom“ ter „natančnostjo in točnostjo“. Predlagatelj je trdil, da je izpolnjevanje obeh pogojev potrjeno ter da je mogoče točnost oceniti. Predlagatelj je za obe zdravili (hidroksiittrakonazol in itrakonazol) predložil obe vrednosti (natančnost in točnost) na podlagi pridobljenih šestih kromatogramov.

Izpeljava terminalne faze iz C_{max} pri določenih prostovoljcih bi lahko predstavljala težavo, če bi se uporabila kompartmentalizirana farmakokinetična analiza, saj bi pokazala, da pri teh preiskovancih ni bilo hitre dispozijske faze v primerjavi z ostalimi preiskovanci. Uporabljena pa je bila nekompartmentalizirana amodelistična farmakokinetična analiza skladno s priporočili regulativnih agencij. S tem pristopom se ohrani regresija z najboljšo korekcijo iz eksperimentalnih podatkov, da bi dobili zanesljivo oceno konstante eliminacije in s tem iz nje izpeljanih farmakokinetičnih parametrov.

CHMP je menil, da so uporabljene metode za izračun AUC_t in AUC_{inf} ter „zadnje konstante eksponentne eliminacije“ standardne in splošno priznane metode, ter potrdil, da so bili predloženi želeni podatki, iz katerih so bile za oceno faze eliminacije uporabljene vsaj 3 podatkovne točke. Poleg tega je razpolovna doba eliminacije itrakonazola približno 26 ur, vzorci krvi pa so bili pridobljeni v razponu, ki je obsegal najmanj trikratnik razpolovne dobe eliminacije. Itrakonazol ima zaradi dolge razpolovne dobe eliminacije precej dolg t_{max} (približno 6 ur), vendar je bila ocena AUC najmanj štirikratnik t_{max} , kar kaže, da se je pri teh preiskovancih zdravilo absorbiralo iz prebavil ter da zdravilo v telesu ni odvisno od razlik med formulacijama.

Vendar je CHMP ugotovil, da predlagatelj ni pravilno določil vrednosti LOQ ter ni predložil podrobnih podatkov niti o izbiri točk za izračun terminalne faze niti o točkah, ki jih je izbral za posamezni profil in segmente. Zato ni znan postopek izračuna terminalne faze in rezidualne površine. Torej težava ni le zaradi petih preiskovancev v originalni dokumentaciji, ampak tudi zaradi odsotnosti farmakokinetičnih izračunov. CHMP je izrazil dvome o kakovosti LOQ, opozoril na pomanjkanje povzetih specifikacij ter zaključil, da podobne težave rezidualnih površin verjetno vplivajo na druge preiskovance, ne le na odkritih pet preiskovancev. Predložene so bile vrednosti farmakokinetičnih parametrov, vendar brez dokumentacije o njihovem izračunu, kar onemogoča preverjanje. Urnik vzorčenja mora pokrivati krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa v tolikšni meri, da zagotovi zanesljivo oceno obsega izpostavitve, ki se doseže, če je AUC_t najmanj 80 % vrednosti AUC_{∞} . Veljavni argumenti za utemeljitev odsotnosti verodostojnih farmakokinetičnih izračunov niso bili predloženi, saj v analitični metodi uporabljena vrednost LOQ ni bila določena s postopkom validacije, ampak arbitrarno sprejeta kot 5 ng/ml (najnižji kalibracijski standard). Če je dejanska vrednost LOQ metode precej nižja od te, predpostavljene vrednosti, je lahko faktor napake večji, zlasti pri določanju terminalne faze ekstrapolirane premice in rezidualne površine. Razpon intervala zaupanja za skupne in rezidualne površine ne pojasnjuje in ne poveča verodostojnosti izračunov, zlasti ker niso bile predložene točke, uporabljene za ocene. Pravilnosti točk, uporabljenih za ocene, ni bilo mogoče vrednotiti, saj ni povzetka izračunov specifikacij za analizo variance ter intra- in intervariabilnosti, posameznih razmerij ter razlik za farmakokinetične parametre. CHMP meni, da odsotnost vrednotenja točk, uporabljenih za ocene v analizi kinetičnih parametrov, onemogoča pravilno vrednotenje podatkov.

CHMP je zaključil, da predlagatelj ni predložil zadostnih podatkov o velikosti vzorca, moči testa ali koeficientih inter- in intravariabilnosti. Predloženi so bili nekateri koeficienti variabilnosti in podatki o variabilnosti glavnih farmakokinetičnih parametrov starševskega zdravila, vendar njihovega porekla ni mogoče ugotoviti. CHMP zaradi nerešenih zadržkov in pomanjkljive dokumentacije ni mogel šteti zdravila Prokanazol za biološko enakovrednega referenčnemu zdravilu, ter je menil, da je za mnenje potrebnih več podatkov. CHMP je zato sprejel seznam nerešenih zadržkov:

- 1. Prosimo vas za izračune naslednjih vrednosti po izključitvi prostovoljcev z vrednostmi pod LOQ:
a. AUC_{inf} ; b. AUC_t ; c. C_{max}*
- 2. Prosimo, predložite neobdelane podatke vseh prostovoljcev, ki ste jih uporabili za izračune.*

Predlagatelj je predložil vrednosti C_{max} , AUC_t in AUC_{inf} za vse prostovoljce ter navedel, da je zasnova študije vključevala čase vzorčenja v fazah absorpcije in pozne eliminacije, da bi uporabili rezultate, ki ne presegajo meje kvantifikacije. Posledično so imeli vsi ali skoraj vsi prostovoljci eno ali več točk z vrednostmi pod mejo kvantifikacije. Prostovoljec št. 24 je kazal zmanjšano absorpcijo, saj je bilo 52 % vzorčnih točk pod mejo kvantifikacije in le ena vzorčna točka je imela vrednosti največje koncentracije, ki jih je bilo možno kvantificirati. Posledično WinNonlin ne more izračunati deleža površine do neskončnosti

in zdi se, da vrednost AUC_{inf} manjka. Ko koncentracija ni bila pod mejo kvantifikacije, je analitični center podajal le številske rezultate, zato s temi rezultati ni možno opraviti izračunov. Podrobnejša analiza koncentracij, ki jih je bilo možno kvantificirati, je pokazala, da v primeru referenčne formulacije štiri koncentracije od devetih niso dosegle vrednosti nad 4xLOQ, v primeru preskusne formulacije pa nobena koncentracija ni dosegla teh ravni. Zato ni mogoče izračunati AUC z najmanjšo robustnostjo. Variabilnost serumskih koncentracij med bolniki po peroralnem dajanju itrakonazola je opisana v literaturi in je najbolj izrazita pri kapsulah (do 15-kratne razlike). Zato so bili rezultati farmakokinetike in biološke enakovrednosti analizirani z vsemi razpoložljivimi podatki, pridobljenimi pri 35 od 36 v študijo vključenih prostovoljcev, po izključitvi prostovoljca št. 24, ki je imel očitno atipičen vzorec absorpcije, kar je onemogočalo vrednotenje površine pod krivuljo. Predloženi so bili intervali zaupanja in vrednost relativne biološke razpoložljivosti za 3 parametre (C_{max}, AUC_t in AUC_{inf}). Predlagatelj je predložil tudi neobdelane podatke za vse prostovoljce, kakor je želel CHMP.

CHMP je ugotovil, da predlagatelj ni uporabil nobene vrednosti pod ocenjenim LOQ 5 ng/ml in da je za oceno AUC_{inf} uporabil zadnjo vrednost nad LOQ. Prostovoljcev ni bilo treba izključevati zaradi napačne interpretacije ali nepravilne uporabe vrednosti pod LOQ, poleg tega pa je predlagatelj predložil izračunane 90-odstotne intervale zaupanja za vseh 36 preiskovancev in po izključitvi preiskovanca št. 24. CHMP je znova izračunal 90-odstotne intervale zaupanja in dobil rezultate, ki so primerljivi s predlagateljevimi. Zato lahko šteje, da je biološka enakovrednost dokazana za 35 preiskovancev, ki so bili vključeni v analizo. Vendar izključitev preiskovanca št. 24 zaradi nizkih koncentracij itrakonazola v plazmi ni sprejemljiva. Skladno z dokumentom Vprašanja in odgovori podskupine EWP za farmakokinetiko pri CHMP o priporočilih glede biološke razpoložljivosti in biološke enakovrednosti izključevanje podatkov ni upravičeno in ni sprejemljivo na podlagi statistične analize ali zaradi vzrokov, ki izvirajo iz farmakokinetike, ker ni mogoče razlikovati med učinki formulacije in učinki farmakokinetike. Sprejemljive razlage izključitve farmakokinetičnih podatkov ali preiskovanca bi bile kršitve protokola, ki niso ugotovljene v tej študiji. Ob vključitvi podatkov za preiskovanca št. 24 biološke enakovrednosti ni mogoče dokazati, saj 90-odstotni intervali zaupanja za AUC in C_{max} ležijo izven običajnih kriterijev sprejemljivosti 80–125 %. Zato možnost resnega potencialnega tveganja za javno zdravje zaradi odsotnosti biološke enakovrednosti ostaja nerešena. Na podlagi celovitih podatkov za vseh 36 preiskovancev biološka enakovrednost ni bila dokazana, zato razmerje med koristmi in tveganji za to generično zdravilo šteje za negativno.

PODLAGA ZA NEGATIVNO MNENJE

CHMP je menil, da biološka enakovrednost med preskusnim in referenčnim zdravilom ni bila zadostno dokazana in da zdravila kot takega ni mogoče odobriti za predlagane indikacije.

Ob upoštevanju naslednjega:

- CHMP je menil, da biološke enakovrednosti ni mogoče dokazati;
- izključitev preiskovanca, ki je bil osamelec, ni sprejeta, saj je treba podatke interpretirati v njihovi celovitosti;
- razmerje med koristmi in tveganji za generično zdravilo Prokanazol šteje za negativno.

CHMP je za zdravilo Prokanazol in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) priporočil zavrnitev odobritve dovoljenja za promet z zdravilom v zadevnih državah članicah ter umik dovoljenja za promet z zdravilom v referenčni državi članici, kjer je zdravilo trenutno odobreno.

DODATEK III

POGOJI ZA PREKLIC UMIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pristojni nacionalni organi, ki jih koordinira referenčna država članica, morajo zagotoviti, da imetniki dovoljenja za promet z zdravilom izpolnijo naslednje pogoje:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti rezultat pravilno izvedene študije biološke enakovrednosti, ki je skladen z dokumentom Vprašanja in odgovori podskupine EWP za farmakokinetiko pri CHMP o priporočilih glede biološke razpoložljivosti in biološke enakovrednosti.