

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER NAMN, LÄKEMEDELSFORM(ER), STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökande</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administrerings- sätt</u>
Tjeckien	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4		Prokanazol	100 mg	Hård kapsel	Oral användning
Lettland		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Hård kapsel	Oral användning
Litauen		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanaz	100 mg	Hård kapsel	Oral användning
Polen		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanazol	100 mg	Hård kapsel	Oral användning
Slovakien		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanazol	100 mg	Hård kapsel	Oral användning
Slovenien		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Hård kapsel	Oral användning

BILAGA II
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV PROKANAZOL MED SYNONYMER (SE BILAGA I).

Itrakonazol är ett antimykotikum som är aktivt mot infektioner orsakade av dermatofyter, jästsvampar, *Aspergillus spp*, *Histoplasma spp*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp*, *Cladosporium spp*, *Blastomyces dermatitidis* samt flera andra jästsvampar och svampar. Den orala biotillgängligheten av itraconazol är högst när kapslarna tas omedelbart efter en komplett måltid. Maximala plasmanivåer uppnås 3–4 timmar efter en oral dos. En av metaboliterna är hydroxiitraconazol som *in vitro* uppvisat en antifungal aktivitet jämförbar med itraconazol.

Läkemedlet är godkänt i referensmedlemsstaten enligt artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG och ansökan har lämnats in i de berörda medlemsstaterna enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande. De berörda medlemsstaterna kunde inte enas om bioekvivalensen mellan Prokanazol och originalläkemedlet eftersom man hade skilda uppfattningar om kvantifieringsgränsen (LOQ) för itraconazol, valideringen av beräkningsmetoden för C_x/λ_z -kvoten (där C_x är den slutliga utvärderingsbara koncentrationen och λ_z är den slutliga exponentiella eliminationskonstanten) och klarläggandet av residualvärden för ytan under kurvan (AUC) på över 20 procent av total AUC. Ärendet hänsköts därför till CHMP och en förteckning med frågor antogs.

Sökanden anmodades att bestyrka resultaten i den inlämnade studien om bioekvivalens, främst av beräkningen av AUC_{inf} och λ_z (slutlig exponentiell eliminationskonstant) och även tillhandahålla alla data för AUC_t . Beräkningarna av AUC_{inf} och λ_z kan påverkas av att eliminationsfasen inte uppnåddes hos vissa frivilliga försökspersoner, huvudsakligen på grund av det arbiträra godkännandet av kvantifieringsgränsen (LOQ). Hos vissa frivilliga försökspersoner (på grundval av inlämnade data) härleddes dessutom terminalfasen från C_{max} .

Sökanden påpekade att eftersom beräkningsmetoder för ytan under kurvan saknas i den europeiska vägledningen (EMA) tillämpades i stället den metod som beskrivs i vägledningen från FDA (sida 9, stycke III.A.8c) med hjälp av programvaran WinNonlin och modulen NCA ("Non compartmental Analysis"). Algoritmen som används för att beräkna "slutlig exponentiell eliminationskonstant" i NCA-modulen baseras på minsta kvadratregression och justering av bestämningskoefficienten (r^2) som en funktion av antalet använda punkter i beräkningen. Sökanden tillhandahöll även alla olika farmakokinetiska parametrar, bland annat ytan under kurvan fram till den slutliga kvantifierade koncentrationen (AUC_t).

När det gäller påståendet att eliminationsfasen inte uppnåddes hos vissa försökspersoner ansåg sökanden att man vid bedömningen om huruvida en försöksperson har uppnått eliminationsfasen eller inte måste ta hänsyn till de experimentella stickprovspunkterna och de uppmätta koncentrationsvärdena. Det är dessutom viktigt att ta hänsyn till den slutliga kvantifierade koncentrationen jämfört med värdet för den undre kvantifieringsgränsen (LLOQ). Som framgår av studieprotokollet är halveringstiden för elimination av läkemedlet omkring 26 timmar. I sökandens studie var medelresultatet för denna farmakokinetiska parameter 19,3 respektive 19,0 timmar för referens- och testsubstanserna. Följaktligen motsvarar valet av +96 timmar som slutlig stickprovspunkt mer än tre halveringstider (baserat på den teoretiska förhandsinformationen) och mer än fem halveringstider (baserat på det experimentella värde som erhöles i studien). I nästan samtliga fall (65/70) låg det erhållna värdet inte högre än tre gånger LLOQ och i inget fall låg det slutliga kvantifierade stickprovet högre än fyra gånger LLOQ. Sökanden inkluderade data om C_{last}, som slutlig kvantifierad koncentration för alla frivilliga försökspersoner och formuleringar samt de individuella semilogaritmiska farmakokinetiska siffrorna.

När det gäller det arbiträra godkännandet av den undre kvantifieringsgränsen (LLOQ) ansåg sökanden att LLOQ är i enlighet med de krav som rekommenderas av FDA för "gensvar jämfört med inget gensvar" och "precision och noggrannhet". Sökanden ansåg det bekräftat att båda betingelserna var uppfyllda och att

noggrannheten kan skattas. Sökanden tillhandahöll dessa två värden (precision och noggrannhet) för båda läkemedlen (hydroxiitrazonazol och itrazonazol) från de 6 kromatogram som erhöles.

När det gäller terminalfasen som härleddes från $C_{\max}$ hos vissa frivilliga försökspersoner hade det kunnat leda till betänkligheter vid en kompartmental farmakokinetisk analys eftersom det skulle tyda på att det inte finns någon snabb dispositionsfas i dessa fall jämfört med övriga fall. Den använda farmakokinetiska analysen, enligt rekommendationerna från tillsynsmyndigheterna, var icke-kompartmental och ej modellbaserad. Med detta förfarande väljs regressionen med den bästa justeringen ut från experimentella data för att få fram en tillförlitlig skattning av eliminationskonstanten och på så vis av de farmakokinetiska parametrar som härleddes ur den.

CHMP ansåg att de beräkningsmetoder som använts för AUC_t och AUC_{inf} samt den ”slutliga exponentiella eliminationskonstanten” är gängse standard och allmänt vedertagna metoder och konstaterade att de begärda uppgifterna hade lämnats in, och att minst 3 datapunkter hade använts för skattning av eliminationsfasen. Dessutom är halveringstiden för eliminationen av itrazonazol cirka 26 timmar och blodproven togs under minst 3 gånger halveringstiden för eliminationen. Itrazonazol uppvisar en ganska lång $t_{\max}$ (omkring 6 timmar) på grund av den långa halveringstiden för eliminationen. Det uppskattade AUC -värdet var emellertid minst 4 gånger $t_{\max}$ vilket visade att läkemedlet hade absorberats från mag-tarmsystemet och att läkemedlet i kroppen inte beror på skillnader mellan de två formuleringarna.

CHMP konstaterade emellertid att sökanden inte hade bestämt kvantifieringsgränserna (LOQ) på ett korrekt sätt och varken tillhandahöll detaljerade uppgifter om valet av punkter för beräkningen av terminalfasen eller punkter för den individuella profilen och segmenten. Det framgår därför inte hur beräkningarna av terminalfasen och residualytan gått till. Problemet är således inte enbart de fem frågorna i originaldokumentationen utan även avsaknaden av farmakokinetiska beräkningar. CHMP var tveksam till kvaliteten på LOQ och konstaterade att det saknades sammanfattande specifikationer och kom fram till att liknande problem med residualytan sannolikt kommer att påverka flera frågor förutom de fem som redan har identifierats. Värdena för de farmakokinetiska parametrarna tillhandahölls, dock utan någon dokumentation om beräkningsmetoderna och värdena kan därför inte verifieras. Stickprovstagningen bör täcka plasmakoncentrationens tidsskurva tillräckligt länge för att kunna ge en tillförlitlig uppskattning av omfattningen av exponeringen som erhålls om AUC_t är minst 80 procent av AUC_{∞} . Inga vägande argument presenterades som rättfärdigade avsaknaden av trovärdiga farmakokinetiska beräkningar, eftersom det LOQ-värde som användes i den analytiska metoden inte bestämdes genom en valideringsprocess utan godtyckligt godkändes som 5 ng/ml (den lägsta kalibratoren). Om det faktiska LOQ-värdet enligt denna metod ligger långt under det antagna värdet kan detta resultera i en större felfaktor, i synnerhet för bestämning av terminalfasen av den extrapolerade linjen och residualytan. Konfidensintervallet för total- och residualytan varken förklarar eller ökar beräkningarnas trovärdighet, speciellt med hänsyn till att inga uppskattade punkter tillhandahölls. Det var inte möjligt att bedöma korrektheten av beräkningarna av de uppskattade punkterna och en sammanfattande specifikation saknas för beräkningarna av variansanalys samt intra- och intervariabilitet, individuella kvoter och skillnader i farmakokinetiska parametrar. CHMP anser att avsaknaden av en utvärdering av skattningarna av analysen av kinetiska parametrar försvårar en korrekt bedömning av uppgifterna.

Sammanfattningsvis tillhandahöll sökanden inte tillräckliga uppgifter om stickprovsstorlek, ”power test” eller koefficienterna för inter- och intravariabilitet. Vissa koefficienter för variabilitet och uppgifter om variabiliteten för de främsta farmakokinetiska parametrarna hos modersubstansen tillhandahölls men källan kunde inte härledas. På grund av dessa obesvarade frågor och avsaknaden av dokumentation var det inte möjligt för CHMP att bedöma om Prokanazol är bioekvivalent med referensläkemedlet och CHMP konstaterade därför att det krävs ytterligare uppgifter för att möjliggöra ett yttrande. CHMP antog därför följande förteckning över obesvarade frågor:

1. Ta fram beräkningar av följande värden, efter det att frivilliga försökspersoner med värden under LOQ tagits bort: a. AUCinf; b. AUCt; c. Cmax
2. Lämna in rådata för alla frivilliga försökspersoner som inkluderas i beräkningarna.

Sökanden lämnade in värden för Cmax, AUCt och AUCinf för alla frivilliga försökspersoner och hävdade att studiens design inkluderade stickprovstider i absorptionsfasen och den sena eliminationsfasen för att kunna använda resultat som inte översteg kvantifieringsgränsen. Följaktligen hade alla eller nästan alla frivilliga försökspersoner en eller flera punkter med värden under kvantifieringsgränsen (BLQ). Försöksperson nr 24 uppvisade en minskad absorption med 52 procent av stickprovspunkterna BLQ och endast en stickprovspunkt med kvantifierbara värden från den högsta koncentrationen. Till följd av detta kan WinNonlin inte beräkna den obegränsade ytan (oändligheten) och AUCinf verkar därför saknas. Programvaran ger endast numeriska resultat när koncentrationen inte är BLQ och det är därför inte möjligt att utföra några beräkningar med dessa resultat. En mer ingående analys av de kvantifierbara bestämningarna visade att för referensformuleringen nådde 4 av 9 koncentrationer inte värden över 4xLOQ och för testformuleringen nådde inga koncentrationer dessa nivåer. Det är därför omöjligt att beräkna några AUC-värden med någon som helst tillförlitlighet. Interpatientvariabiliteten för serumkoncentrationer efter oral administrering av itraconazol finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen och är mest uppenbar vid kapslar som läkemedelsform (upp till 15-faldiga skillnader). Resultaten för farmakokinetik och bioekvivalens analyserades därför med utgångspunkt från tillgängliga data från 35 av 36 frivilliga försökspersoner som ingick i studien, efter det att försöksperson nr 24, som uppvisade ett klart atypiskt absorptionsmönster, tagits bort eftersom värdena hindrade utvärderingen av ytan under kurvan. Konfidensintervallen och värdet för relativ biotillgänglighet för de 3 parametrarna (Cmax, AUCt och AUCinf) tillhandahölls. Sökanden tillhandahöll även rådata för alla frivilliga försökspersoner enligt CHMP:s begäran.

CHMP konstaterade att inga värden under det uppskattade LOQ på 5 ng/ml användes och att det slutliga värdet över LOQ användes för skattningen av AUCinf. Inga frivilliga försökspersoner hade tagits bort på grund av feltolkning eller felaktig användning av värdena under LOQ och sökanden tillhandahöll de beräknade 90-procentiga konfidensintervallen för alla 36 försökspersonerna med försöksperson nr 24 borttagen. CHMP gjorde nya beräkningar av de 90-procentiga konfidensintervallen och fick fram resultat som var jämförbara med de som sökanden hade tillhandahållit. Bioekvivalens kan följaktligen anses bevisad för de 35 försökspersoner som ingick i analysen. Det är emellertid inte godtagbart att försöksperson nr 24 tagits bort på grund av låga plasmakoncentrationer av itraconazol. I enlighet med dokumentet med frågor och svar om riktlinjerna för biotillgänglighet och bioekvivalens från CHMP:s undergrupp för farmakokinetik kan inte uteslutande av data rättfärdigas eller godtas enbart på grundval av statistisk analys eller farmakokinetiska grunder eftersom det är omöjligt att särskilja mellan effekter som beror på formuleringen och sådana som beror på farmakokinetiken. Godtagbara förklaringar för uteslutning av farmakokinetiska data eller en försöksperson vore överträdelser av protokollet vilket inte har kunnat observeras i denna studie. Om data för försöksperson nr 24 inkluderas kan bioekvivalens inte bevisas eftersom de 90-procentiga konfidensintervallen för AUC och Cmax i så fall faller utanför de normala kriterierna för godkännande på 80–125 procent. Därför råder det alltså tveksamheter om den potentiellt allvarliga folkhälsorisken på grund av bristen på bioekvivalens. Det har inte varit möjligt att påvisa bioekvivalens på grundval av sammanlagda data från alla 36 försökspersonerna och CHMP kom följaktligen fram till att nytta/riskförhållandet för detta generiska läkemedel är negativt.

SKÄL FÖR NEGATIVT YTTRANDE

CHMP kom fram till att bioekvivalensen mellan test- och referensläkemedlet inte är tillräckligt styrkt och att läkemedlet följaktligen inte kan godkännas för de sökta indikationerna. CHMP rekommenderar att Prokanazol med synonymer (se bilaga I) inte godkänns för försäljning i de berörda medlemsstaterna och att godkännandet för försäljning upphävs i referensmedlemsstaten där läkemedlet för närvarande är godkänt, med beaktande av följande:

CHMP anser att bioekvivalens inte har styrkts.

Uteslutande av en försöksperson med avvikande värden är inte godtagbart eftersom uppgifterna måste tolkas i sin helhet.

CHMP anser att nytta/riskförhållandet för det generiska läkemedlet Prokanazol är negativt.

BILAGA III
VILLKOR FÖR ÅTERTAGANDE AV UPPHÄVANDET

Berörda nationella myndigheter samordnas av referensmedlemsstaten och ska se till att följande villkor uppfylls av innehavaren av godkännandet för försäljning:

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska presentera resultat från en korrekt genomförd studie om bioekvivalens i enlighet med dokumentet med frågor och svar om riktlinjerna för biotillgänglighet och bioekvivalens från CHMP:s undergrupp för farmakokinetik.