

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS) DO(S)
MEDICAMENTO(S), VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO, REQUERENTE(S) / TITULAR(ES) DA(S)
AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome (de fantasia)</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
República Checa	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4		Prokanazol	100 mg	Cápsulas	Via oral
Letónia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Cápsulas	Via oral
Lituânia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanaz	100 mg	Cápsulas	Via oral
Polónia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanazol	100 mg	Cápsulas	Via oral
Eslováquia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanazol	100 mg	Cápsulas	Via oral
Eslovénia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Cápsulas	Via oral

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE PROKANAZOL E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VIDE ANEXO I)

O itraconazol é um antimicótico activo contra infecções provocadas por dermatófitos, leveduras, *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* e vários outros fungos e leveduras. A biodisponibilidade oral do itraconazol atinge o valor máximo quando as cápsulas são tomadas imediatamente após uma refeição completa. Os níveis plasmáticos mais elevados são atingidos 3 a 4 horas após a dose oral. Um dos metabolitos é o hidróxi-itraconazol, que tem uma actividade antifúngica *in vitro* comparável ao itraconazol.

O medicamento foi autorizado no Estado-Membro de referência em conformidade com o n.º 1 do artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE, sendo apresentado um pedido aos Estados-Membros Envolvidos ao abrigo do Procedimento de reconhecimento mútuo. No entanto, subsistiram divergências entre os Estados-Membros envolvidos quanto à bioequivalência do Prokanazol com o seu originador, uma vez que não foi atingido um consenso no que respeita aos limites de quantificação (LOQ) do itraconazol, à validação do método de cálculo da relação C_x/λ_z (correspondendo C_x à última concentração avaliável e λ_z à última constante de eliminação exponencial) ou à justificação dos valores residuais de AUC, acima de 20 % da AUC total. Por conseguinte, o procedimento foi apresentado ao CHMP e foi adoptada uma lista de perguntas:

Foi solicitado ao Requerente que justificasse os resultados do estudo de bioequivalência apresentado, principalmente, o cálculo do valor AUC_{inf} e λ_z (última constante de eliminação exponencial), e que fornecesse todos os dados relativos ao valor AUC_t . O cálculo dos valores AUC_{inf} e λ_z poderia ser afectado pelo facto de a fase de eliminação não ter sido atingida nalguns voluntários, especialmente devido à aceitação arbitrária do limite de quantificação (LOQ). Além disso, em determinados voluntários (de acordo com os dados apresentados) a fase terminal foi derivada do valor C_{max} .

O Requerente referiu que, devido ao facto de o método de cálculo da área sob a curva não estar descrito no guia europeu (EMA), foi aplicado o método descrito no guia da FDA (página 9, parágrafo III.A.8c), sendo utilizado o software WinNonlin que recorre ao módulo NCA (análise não compartimental - *Non compartmental Analysis*). O algoritmo utilizado para calcular a “última constante de eliminação exponencial” no módulo NCA é baseado no ajuste e na regressão, segundo o método dos mínimos quadrados, pelo coeficiente de determinação (R quadrado), como função do número de pontos utilizados nos cálculos. O Requerente também forneceu todos os parâmetros farmacocinéticos, nomeadamente a área sob a curva até à última concentração quantificada (AUC_t).

No que respeita à afirmação de que a fase de eliminação não foi atingida nalguns voluntários, o Requerente considerou que, ao avaliar se um voluntário atingiu ou não a fase de eliminação, é necessário ter em conta os pontos de amostragem experimental e os valores de concentrações obtidos. Do mesmo modo, também será importante ter em consideração a última concentração quantificada, em comparação com o valor do limite inferior da quantificação (LLOQ). Conforme indicado no protocolo do ensaio, a semi-vida de eliminação do fármaco é aproximadamente de 26 horas. No estudo do Requerente, os resultados médios deste parâmetro farmacocinético foram de 19,3 e de 19,0 horas para os compostos de referência e de teste, respectivamente. Por conseguinte, a selecção do último ponto de amostragem como ocorrendo em +96 horas corresponde a mais de 3 semi-vidas (com base nas informações teóricas *a priori*) e a mais de 5 semi-vidas (com base no valor experimental obtido no estudo). Em quase todos os casos (65/70), os valores obtidos não foram superiores a 3 vezes o valor LLOQ e não houve nenhum caso em que a última amostra quantificada fosse superior a 4 vezes o valor LLOQ. O Requerente incluiu dados sobre a Clast, fornecendo a última concentração quantificada para cada voluntário e formulação, bem como os valores farmacocinéticos semi-logarítmicos individuais.

No que respeita à aceitação arbitrária do limite inferior da quantificação (LLOQ), o Requerente considerou que o valor LLOQ está em conformidade com os requisitos recomendados pela FDA relativamente à

“resposta em comparação com uma resposta inconclusiva” e à “precisão e exactidão”. O Requerente defendeu que o cumprimento de ambas as condições foi confirmado e que é possível estimar a exactidão. O Requerente forneceu os dois valores (precisão e exactidão) no que respeita às duas substâncias (hidroxi-itraconazol e itraconazol) com base nos 6 cromatogramas obtidos.

O facto de a fase terminal ser obtida com base no valor C_{max} em determinados voluntários poderá constituir um motivo de preocupação se a análise farmacocinética aplicada tiver sido compartimental, uma vez que isso sugeriria que não ocorreu uma fase de disposição rápida nesses casos, em comparação com os restantes. A análise farmacocinética aplicada, em conformidade com as recomendações das agências reguladoras, não seguiu um modelo e era não compartimental. Com esta abordagem, foi retida a melhor regressão dos dados experimentais, de modo a permitir uma estimativa fiável da constante de eliminação e, como tal, dos parâmetros farmacocinéticos derivados da mesma.

O CHMP considerou que os métodos aplicados no cálculo dos valores AUC_t e AUC_{inf} e da “última constante de eliminação exponencial” são métodos padrão e gerais aceites e fez notar que os dados pedidos foram fornecidos, sendo utilizados, pelo menos, 3 pontos de dados na estimativa da fase de eliminação. Além disso, a semi-vida de eliminação do itraconazol é aproximadamente de 26 horas e as amostras de sangue foram obtidas durante, pelo menos, 3 vezes o período da semi-vida de eliminação. O itraconazol apresenta um valor t_{max} bastante longo (cerca de 6 horas) resultante da longa semi-vida de eliminação. No entanto, a estimativa do valor AUC foi, no mínimo, 4 vezes o valor t_{max} , o que indica que, nestas pessoas, a substância foi absorvida no tracto gastrointestinal e que a substância no organismo não está dependente das diferenças entre as 2 formulações.

No entanto, o CHMP referiu que o Requerente não determinou correctamente os limites LOQ e não disponibilizou informações detalhadas sobre a escolha dos pontos para o cálculo da fase terminal, nem sobre os pontos escolhidos para os segmentos e perfil individual. Desta forma, o modo como a fase terminal e a área residual foram calculadas não é conhecido. O problema não incide apenas nas cinco pessoas do dossier original, incide também na ausência de cálculos farmacocinéticos. O CHMP manifestou dúvidas quanto à qualidade do valor LOQ, notando a falta de um resumo das especificações e concluiu que problemas semelhantes relacionados com as áreas residuais poderão afectar outras pessoas além das cinco já identificadas. Os valores dos parâmetros farmacocinéticos foram apresentados, mas sem qualquer documentação dos cálculos, impedindo a respectiva verificação. O esquema de amostragem deveria cobrir a curva temporal da concentração plasmática durante um período suficiente para a elaboração de uma estimativa fiável da extensão da exposição, obtida se o valor AUC_t for, pelo menos, 80 % do valor AUC_{∞} . Não foram fornecidos argumentos válidos que justificassem a falta de cálculos farmacocinéticos credíveis, na medida em que o valor LOQ utilizado no método analítico não foi determinado por um processo de validação, mas arbitrariamente aceite como 5 ng/ml (o calibrador mais baixo). Se o valor LOQ real do método for muito inferior ao assumido, poderá resultar num factor de erro maior, em particular na determinação da fase terminal da área residual e da linha extrapolada. O intervalo de confiança das áreas totais e residuais não explica, nem melhora a credibilidade dos cálculos, especialmente por não terem sido fornecidos pontos de estimativa. A correcção dos cálculos dos pontos de estimativa não pôde ser avaliada e não existe um resumo dos cálculos da especificação para a análise da variância e da intra- e intervariabilidade, dos perfis individuais e das diferenças nos parâmetros farmacocinéticos. O CHMP considera que a falta de avaliação dos estimadores de análise dos parâmetros cinéticos impede uma avaliação adequada dos dados.

Em conclusão, o Requerente não disponibilizou informações suficientes sobre a dimensão da amostra, o teste de potência ou os coeficientes de inter- e intravariabilidade. Alguns coeficientes de variabilidade e dados sobre a variabilidade dos principais parâmetros farmacocinéticos do fármaco original foram fornecidos, mas não foi possível determinar a sua origem. Devido a estas preocupações pendentes e à falta de documentação, o CHMP não pôde considerar o Prokanazol bioequivalente ao medicamento de referência e considerou que são necessários mais dados antes de um parecer poder ser fornecido. Por conseguinte, o CHMP adoptou uma Lista de Questões Pendentes:

1. Após a remoção de voluntários com valores inferiores ao LOQ, apresentar cálculos dos seguintes parâmetros: a. AUCinf; b. AUCt; c. Cmax
2. Fornecer os dados não trabalhados relativos a todos os voluntários incluídos nos cálculos.

O Requerente apresentou os valores Cmax, AUCt e AUCinf relativos a todos os voluntários e indicou que o desenho do estudo incluía os tempos de amostragem na fase de absorção e na fase posterior de eliminação, de modo a utilizar resultados que não excedessem o limite de quantificação. Como consequência, todos ou quase todos os voluntários tiveram um ou vários pontos com valores abaixo do limite de quantificação (BLQ). O voluntário n.º 24 apresentou uma menor absorção com 52 % de pontos de amostragem BLQ e apenas um ponto de amostragem com valores quantificáveis de concentração máxima. Como resultado, o WinNonlin não consegue calcular a parte da área até ao infinito, pelo que o valor AUCinf não é apresentado. O centro analítico só fornece resultados numéricos quando a concentração não é um valor BLQ, não sendo possível efectuar cálculos com estes resultados. Uma análise mais detalhada das determinações quantificáveis indicou que, no caso da formulação de referência, 4 de 9 concentrações não atingiram valores acima de 4xLOQ e nenhuma atingiu estes valores no que respeita à formulação de teste. Deste modo, é impossível calcular qualquer valor AUC com um mínimo de robustez. A variabilidade entre doentes no que respeita às concentrações séricas após a administração oral de itraconazol tem sido descrita na literatura científica e é mais perceptível na formulação de cápsula (diferenças até 15 vezes). Por conseguinte, os resultados relativos à farmacocinética e à bioequivalência foram analisados com todos os dados disponíveis, obtidos a partir de 35 dos 36 voluntários incluídos no estudo, após remoção do voluntário 24 que apresentava um padrão de absorção claramente atípico, que impediu uma avaliação da área sob a curva. Os intervalos de confiança e o valor da biodisponibilidade relativa dos 3 parâmetros (Cmax, AUCt e AUCinf) foram disponibilizados. O Requerente forneceu ainda os dados não trabalhados relativos a todos os voluntários, conforme pedido pelo CHMP.

O CHMP salientou que não foram utilizados valores inferiores ao LOQ estimado de 5 ng/ml e que o último valor acima do LOQ foi utilizado para estimar o valor AUCinf. Nenhum voluntário foi removido devido a má interpretação ou utilização incorrecta de valores inferiores ao LOQ e o Requerente forneceu os intervalos de confiança de 90 % calculados relativos a todos os 36 participantes, com a exclusão do participante n.º 24. O CHMP recalculou os intervalos de confiança de 90 % e obteve resultados comparáveis aos fornecidos pelo Requerente. Deste modo, a bioequivalência pode ser considerada provada no que respeita às 35 pessoas incluídas na análise. No entanto, a exclusão do participante n.º 24, devido às reduzidas concentrações plasmáticas de itraconazol, não é aceitável. De acordo com o documento Perguntas e Respostas do subgrupo EWP do CHMP relativo à farmacocinética, referente à Orientação sobre biodisponibilidade e bioequivalência, a exclusão de dados não é justificada e não pode ser aceite, com base na análise estatística ou por razões exclusivamente farmacocinéticas, uma vez que não é possível distinguir entre os efeitos da formulação e os efeitos farmacocinéticos. Explicações aceitáveis para a exclusão de dados farmacocinéticos ou de uma pessoa seriam violações do protocolo, o que não se verificou neste estudo. Quando os dados do participante n.º 24 são incluídos, a bioequivalência não fica provada, uma vez que os intervalos de confiança de 90 % relativos aos valores AUC e Cmax não cumprem assim os critérios de aceitação normais de 80 – 125 %. Por conseguinte, o potencial risco grave para a saúde pública devido à falta de bioequivalência continua por resolver. Com base na globalidade dos dados de todas as 36 pessoas, a bioequivalência não fica provada e o perfil de benefício/risco deste medicamento genérico foi considerado negativo.

FUNDAMENTOS PARA O PARECER NEGATIVO

O CHMP considerou que a bioequivalência entre o medicamento de referência e o medicamento de teste não ficou suficientemente provada e, como tal, não se considerou que o medicamento possa ser aprovado para as indicações pretendidas.

Considerando que:

- o CHMP concluiu que a bioequivalência não pôde ser demonstrada,
- a exclusão de uma pessoa com valores diferenciados não é aceitável, uma vez que os dados devem ser analisados na sua globalidade,
- o perfil de benefício/risco do medicamento genérico Prokanazol foi considerado negativo,

o CHMP recomendou a recusa da concessão das Autorizações de Introdução no Mercado nos Estados-Membros Envolvidos e a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado no Estado-Membro de referência, onde o medicamento se encontra actualmente autorizado, relativamente ao Prokanazol e denominações associadas (*vide* Anexo I).

ANEXO III

**CONDIÇÕES PARA O LEVANTAMENTO DA SUSPENSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO**

As Autoridades Competentes Nacionais, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve apresentar o resultado de um estudo de bioequivalência correctamente elaborado, em conformidade com o documento de Perguntas e Respostas do subgrupo EWP do CHMP relativo à farmacocinética, referente à Orientação sobre biodisponibilidade e bioequivalência.