

Приложение II

**Научни заключения и основания за спиране на разрешенията за
употреба**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Cilazapril Teva и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Агенцията по храните и лекарствата (FDA) на САЩ уведомява Европейската агенция по лекарствата, че след инспекция са повдигнати въпроси относно провеждането на биоаналитични проучвания, извършени в съоръженията на Cetero Research в Хюстън (Тексас, САЩ), през периода април 2005 г. – юни 2010 г. Инспекцията е установила сериозни случаи на неправомерни действия и нарушения на федералните разпоредби, включително фалшифициране на документи и манипулиране на проби. Други обекти на Cetero Research не са засегнати.

Счита се, че в Европейския съюз това би могло да повлияе на разрешенията за употреба на голям брой лекарствени продукти. ЕМА, CMD(h) и CHMP започват процедура за идентифициране и оценка на досиетата на всички лекарствени продукти, които включват проучвания, извършени в горепосоченото съоръжение за определения период от време. На 1 август 2012 г. Обединеното кралство започва сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за посочените продукти, които са разрешени за употреба на национално равнище. От CHMP е поискано да прецени дали пропуските в провеждането на биоаналитични проучвания, извършвани в съоръженията на Cetero Research в Хюстън (Тексас, САЩ), имат въздействие върху съотношението полза/риск на засегнатите лекарствени продукти и да даде становище относно това, дали разрешенията за употреба на разрешени лекарствени продукти, за които през определения период от време са извършени проучвания или са анализирани проби от Cetero Research, трябва да бъдат запазени, изменени, спрени или оттеглени.

Cilazapril Teva съдържа цилазаприл (*cilazapril*), пиридазинов инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE инхибитор), който се използва за лечение на хипертония и стайна сърдечна недостатъчност. Първоначалните заявления за разрешения за употреба на Cilazapril Teva таблетки са подкрепени от отделно основно проучване за биоеквивалентност (проучване 2005-980), сравняващо Cilazapril Teva с референтния продукт в ЕС Vascace, за което между 26 май 2005 г. и 20 декември 2005 г. са анализирани проби от BA Research International (понастоящем Cetero Research). Cilazapril Teva се предлага под формата на таблетки от 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg и 5 mg.

В отговор на списъка с въпроси на CHMP притежателят на разрешението за употреба заявява, че основното проучване за биоеквивалентност 2005-980, проведено за Cilazapril Teva, отговаря на критериите за биоеквивалентност (точкови оценки съответно от 93,4% и 100% за AUC_{0-4 ч.} и C_{max}) по отношение на насоките за изследване на биоеквивалентността. Качеството на доклада от биоаналитичните методи е проверено със собствени методи от ПРУ и въз основа на приложимите към онзи момент насоки („Насоки за промишлеността – Валидиране на биоаналитичните методи“, май 2001 г.) се счита, че е с добро качество. Установени са само незначителни пропуски, за които се счита, че не оказват влияние на резултата от клиничното проучване за биоеквивалентност (например не е указана точна EDTA матрица, не е даден размерът на партидата, не е показано влияние върху плазмата при хемолитично заболяване или липидемия, показан е ефект на матрицата в 4 различни партиди плазма).

ПРУ посочва също, че вече е извършил редица повторни опити и повторни анализи на биоаналитичните проучвания, потенциално засегнати от констатациите на Cetero Research за други продукти на Teva, в отговор на опасенията, изразени от FDA. ПРУ счита, че удовлетворителните резултати от тези повторни анализи показват, че крайният резултат от проучването на Cilazapril Teva не е повлиян от биоаналитичните анализи, извършени в Cetero Research, Хюстън. Въпреки това по отношение на Cilazapril Teva ПРУ заявява, че няма възможност за повторен анализ на данните, тъй като не са налични проби за проучване 2005-980. Поради това проучването ще бъде повторено, като окончателните резултати се очакват до края на юни 2013 г.

ПРУ посочва също сравнителни данни за разтваряне на Cilazapril Teva таблетки и референтния продукт, като се използват три различни среди за разтваряне (0,1 N HCl, ацетатен буфер с pH 4,5 и фосфатен буфер с pH 6,8). В трите среди в рамките на 15 минути двата продукта освобождават повече от 85% или близо 85% от лекарственото вещество и повече от 95% за 20 минути. ПРУ заявява, че изчислените f₂ стойности показват прилика между лекарствените продукти по отношение на разтварянето в трите среди и затова счита за голяма вероятността лекарството да бъде освободено в стомаха. Поради добрата разтворимост на съединението

във вода не се очаква полученият разтвор да се утаява при по-високи стойности на рН по-късно в червата. Поради това ПРУ счита, че лекарствената форма на този продукт за незабавно освобождаване ще има само незначително влияние върху бионаличността, която е подкрепена от добри точкови оценки на АUC и Стах в проучване 2005-980.

В заключение ПРУ отбелязва, че в периодичния доклад за безопасност (ПДБ) № 383/01/12 от 13 февруари 2012 г. не се съобщава за увеличаване на броя на опасенията, свързани с безопасността на цилазаприл. Докладът обхваща периода 1 януари 2009 г. до 31 декември 2011 г. и посочва два доклада за отделни случаи, и двата медицински потвърдени, описващи нежелани реакции, които не са сериозни. Притежателят на разрешението за употреба счита, че описаните в този ПДБ данни не оказват влияние върху съотношението полза/риск за Cilazapril Teva.

Комитетът оценява отговорите ПРУ и отбелязва, че ПРУ е повторил редица проучвания, данните от които съответстват на получените от Cetero Research, въпреки че в документацията с отговора не са включени данни от проучванията в подкрепа на това. СМНР счита, че тези резултати не могат да бъдат екстраполирани, за да се потвърди надеждността на основното проучване за биоеквивалентност 2005-980. СМНР отбелязва също преразглеждането от страна на ПРУ на проучване 2005-980 и качеството на доклада за биоаналитичните изследвания, както и докладваното сходство в получените от Cetero Research резултати и тези от повторените проучвания/анализи за други лекарствени продукти. Силно разтворимият характер на лекарственото вещество в диапазона на физиологичното рН и сходството в разтварянето между Cilazapril Teva и референтния продукт също е признато. Въпреки това СМНР не счита тези общи данни за достатъчни, за да осигурят повторно потвърждение специално по отношение на биоеквивалентността на Cilazapril Teva спрямо референтния продукт в ЕС. СМНР отбелязва също, че поради липсата на достъп до проби не е възможно да се анализират проби от клиничното проучване с цел да се провери валидността на първоначалните констатации, но СМНР потвърждава намерението на ПРУ да повтори проучването, като окончателните резултати се очаква да бъдат готови до края на юни 2013 г. СМНР отбелязва също данните от ПДБ, които не са показали каквито и да било опасения, свързани с безопасността, но това не е достатъчно, за да се потвърди биоеквивалентността на продукта.

В заключение СМНР счита, че възможните пропуски в провеждането на биоаналитични проучвания в съоръженията на Cetero Research анулират основното проучване за биоеквивалентност. Следователно, като се имат предвид сериозните съмнения относно надеждността и точността на данните от критичното основно проучване за биоеквивалентност 2005-980, представени в подкрепа на разрешението за употреба, както и при липса на надеждно проучване за биоеквивалентност, специално разработено, за да се установи биоеквивалентността на Cilazapril Teva спрямо референтния продукт в ЕС, СМНР не може да направи заключение относно биоеквивалентността на Cilazapril Teva. СМНР счита, че предишните заключения относно биоеквивалентността трябва да бъдат потвърдени чрез повтаряне на проучването за биоеквивалентност.

Цялостно заключение и съотношение полза/риск

След като извършва оценка на наличните данни, СМНР запазва сериозни съмнения, дължащи се на констатациите от инспекцията на съоръженията на Cetero Research в Хюстън (Тексас, САЩ), по отношение на надеждността и достоверността на данните от критичното основно проучване за биоеквивалентност, представено в подкрепа на разрешението за употреба. Поради това и при липсата на надеждно проучване за биоеквивалентност, разработено специално, за да се установи биоеквивалентността на Cilazapril Teva спрямо референтния му продукт в ЕС, съотношението полза/риск за Cilazapril Teva не може да се счита за благоприятно.

Поради това СМНР препоръчва спиране на разрешенията за употреба до предоставянето на адекватни данни за биоеквивалентност.

Основания за спиране на разрешенията за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за Cilazapril Teva и свързани с него имена.

- Комитетът счита, че наличните данни повдигат сериозни съмнения по отношение на доказателствата за биеквивалентността на Cilazapril Teva и свързани с него имена с референтния продукт в ЕС, с оглед на опасенията относно надеждността на данните поради констатациите от инспекцията на съоръженията на Cetero Research.
- Комитетът счита, че отговорите на притежателя на разрешението за употреба не са достатъчни, за да опровергават сериозните съмнения по отношение на доказателствата за биеквивалентността на Cilazapril Teva и свързани с него имена с референтния продукт в ЕС.
- Комитетът счита, че предвид сериозните съмнения по отношение на доказателствата за биеквивалентност, съотношението полза/риск за Cilazapril Teva и свързани с него имена не може да бъде потвърдено.

Поради това Комитетът препоръчва спиране на разрешенията за употреба на Cilazapril Teva и свързани с него имена съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, тъй като

- а) съотношението полза/риск не може да се счита за благоприятно и
- б) данните в подкрепа на заявлението, както е предвидено в член 10 от Директива 2001/83/ЕО, не могат да се считат за коректни.

Условията за отмяна на спирането на разрешенията за употреба са посочени в Приложение III на становището на CHMP.