

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Агенцията по храните и лекарствата (FDA) на САЩ наскоро заключи, че всички клинични и биоаналитични изследвания, проведени от Synchron Research Services, изследователска организация изпълнител (CRO), разположена в Ахмедабад, Гуджарат, Индия, са „неприемливи поради опасения за неприкосновеността на данните“ и че „изследванията трябва да бъдат повторени“ с мотива, че проверките и анализите на данните от изследванията показват, че дружеството е „отговорно за създаването на неверни данни“ и че поради тази причина всички проучвания, проведени в тази CRO, са „неприемливи“¹. По-конкретно препоръката на FDA на САЩ се основава на комбинация от следните елементи:

- Резултат от проверката на добрата клинична практика на FDA на САЩ (18–22 ноември 2019 г.):
 - Центърът не е успял да докаже, че аналитичният метод, използван в проучване *in vivo* за бионаличност или биоеквивалентност, е точен и с достатъчна чувствителност за измерване на действителната концентрация на активното лекарство в организма.
 - Наблюдавани са значителни аномалии във фармакокинетичните (ФК) данни в множество изследвания, проведени в центъра.
- Анализ на данните от проучването, генерирани в Synchron (преди и след проверката на добрата клинична практика):
 - множество двойки участници с припокриващи се профили на концентрация на времето;
 - обособени групи участници, при които съотношението на T/R за C_{max}, AUC_{0-t} или AUC_{0-∞}, наред с други параметри, за повечето участници в подгрупите е над или под 1; или
 - данните от изследването, за които са валидни и двете горепосочени забележки.
- Липса на подходящ отговор от CRO, който да съдържа обяснение за данните и наблюденията от изследването.

Преди това са отбелязани сходни опасения вследствие на две проверки в ЕС през 2005 г. и 2009 г., които по това време са сметени за изолирани случаи на неспазване на изискванията, а данните от съответните изследвания са отхвърлени.

Наличната информация и данни пораждаат сериозни опасения, свързани с пригодността на системата за управление на качеството и цялостната надеждност на данните, генерирани в Synchron и подадени в подкрепа на разрешение за употреба (заявления) в държавите — членки на ЕС.

Следователно между 11 и 14 януари 2022 г. Белгия, Дания, Финландия, Нидерландия и Швеция образуваха сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и изискаха от СМР да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, разрешени за употреба от държавите — членки на ЕС, въз основа на съответни изпитвания, проведени в центровете за изследователски услуги на Synchron, както и за висящите процедури, и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

Цялостно обобщение на научната оценка

В заявления за генерични лекарствени продукти по член 10, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО концепцията за биоеквивалентност е основна. Целта на установяване на

¹ Допълнителна информация относно действията на FDA, включително писма, изпратени до Synchron, са достъпни на [уебсайта на FDA](#).

биоеквивалентност е да се демонстрира еквивалентност по отношение на биофармацевтичното качество между генеричния лекарствен продукт и референтния лекарствен продукт с цел да се позволи свързване на предклиничните тестове и на клиничните изпитвания, свързани с референтния лекарствен продукт.

В случаите, в които биоеквивалентността не е установена, безопасността и ефикасността на генеричния лекарствен продукт не могат да бъдат екстраполирани от референтния лекарствен продукт в ЕС, тъй като бионаличността на активното вещество между двата лекарствени продукти може да не е в рамките на приемливи предварително определени граници. Тези граници са определени, за да гарантират сравними *in-vivo* резултати, т.е. сходство по отношение на безопасността и ефикасността. Ако бионаличността на генеричния продукт е по-висока от предварително определената горна граница, т.е. бионаличността на референтния лекарствен продукт, това би могло да доведе до по-висока от планираната експозиция на пациентите на активното вещество, което води до потенциално увеличаване на честотата или тежестта на нежеланите реакции. Ако бионаличността на генеричния продукт е по-ниска от предварително определената ниска граница, т.е. бионаличността на референтния лекарствен продукт, това може да доведе до по-ниска от планираната експозиция на пациентите на активното вещество, което води до потенциално намаляване на ефикасността, забавяне или дори липса на терапевтичен ефект.

При заявления за хибридни лекарствени продукти съгласно член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО и за утвърдени употребявани лекарствени продукти по член 10а от Директива 2001/83/ЕО необходимостта от проучвания за биоеквивалентност се определя за всеки отделен случай. В случаите, когато е от основно значение да се демонстрира еквивалентност с референтния лекарствен продукт или с лекарствения продукт, посочен в представената научна литература, с цел да се позволи свързване на предклиничните тестове и на клиничните изпитвания, свързани с референтния лекарствен продукт, или с представената научна литература обаче се прилагат същите принципи.

Тежестта и степента на констатациите, установени във връзка с данните, генерирани в Synchron, пораждат сериозни опасения, свързани с пригодността на системата за управление на качеството и цялостната надеждност на данните, генерирани в Synchron и подадени в подкрепа на разрешение за употреба (заявления) в държавите — членки на ЕС.

При липсата на надеждни данни, доказващи биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт в ЕС, или, когато е приложимо, с лекарствения продукт, посочен в научната литература, които показват, че активното вещество на съответния лекарствен продукт е в добре установена медицинска употреба, съотношението полза/риск на продуктите, разрешени за употреба или изискващи разрешение за употреба въз основа само на данните, получени в Synchron Research Services за демонстриране на биоеквивалентността, не може да се счита за положително, тъй като не може да се изключи вероятност от проблеми, свързани с безопасността/поносимостта или ефикасността.

Въпреки че се признава, че одитите или проверките, извършени в миналото в Synchron Research Services, Индия, може да са дали положителни резултати, се счита, че констатациите, направени във връзка с данните, генерирани в Synchron, отразяват по-широки проблеми, свързани с пригодността на системата за управление на качеството и цялостната надеждност на всички данни, генерирани в Synchron, и за решаване на тези опасения не може да се използва преглед или одит на ненадеждни данни. Действително, въпреки че откритията са свързани с биоаналитичната част на проучванията, като се има предвид неуспешното предотвратяване и откриване на техните събития чрез системата за управление на качеството, не могат да бъдат изключени неуспехи в други области на изпитванията (включително клинични части). Следва да се отбележи също, че клиничните и биоаналитичните дейности често се провеждат под едно и

също висше ръководство. Поради естеството им тези проблеми се установяват трудно или не е възможно да бъдат открити по време на проверка. Счита се, че всяка друга проверка, извършена на мястото, няма да предостави достатъчно увереност, тъй като е възможно при нея да не са открити сериозни нарушения на добрата клинична практика дори ако има такива. Като се има предвид, че опасенията, изразени от FDA, заедно с наблюденията при предишни проверки от ЕС на центъра (проверки от 2005 г. и 2009 г., които са довели до отхвърляне на съответните проучвания), сочат към проблем със системата на CRO, а не към отделни резултати/случаи, не може да се определи рисков период. Следователно се смята, че тези аргументи не доказват, че на споменатите изследвания може да се разчита. Освен това CHMP е на мнение, че липсата на идентификация на някакви сигнали за проследяване на лекарствената безопасност не предоставя потвърждение в достатъчна степен, тъй като не е установено, че дейностите, свързани с проследяването на лекарствената безопасност, могат да бъдат предназначени за откриване на такъв сигнал. CHMP не може да изключи по несъмнен начин, че критичните нарушения на ДКП в обекта са засегнали посочените проучвания, и е на мнение, че не може да се разчита на изследванията, за да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС.

Представени са алтернативни данни, за да се демонстрира биоеквивалентността на Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiancesan, Neluptin, Nobixal, Tramadol / Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Хумел и Tramadol/Paracetamol Alter към референтен лекарствен продукт на ЕС. След оценка на алтернативното проучване CHMP препоръчва запазване на разрешенията за употреба на Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol / Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Хумел и Tramadol/Paracetamol Alter и заключава, че по отношение на заявлението за разрешаване за употреба на Tiancesan е доказана биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт на ЕС, като са използвани алтернативни данни.

Алтернативните проучвания за биоеквивалентност са наречени основни доказателства, за да се демонстрира биоеквивалентността на Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb и Torasemida Stada, и на текущото заявление за разрешаване за употреба на Arrox plus и rosuvastatina/ezetimiba Alter към референтен лекарствен продукт за ЕС, а не на изследванията, извършени в Synchron. След оценка на предоставената информация CHMP заключи, че съотношението полза/риск на Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb и Torasemida Stada не е засегнато от опасенията, свързани с изследванията, проведени от Synchron, и препоръча поддържане на разрешенията за употреба. По подобен начин CHMP заключи, че съотношението полза/риск на Hydrokortison Orifarm не е засегнато от опасенията във връзка с изследванията, проведени от Synchron, и препоръча поддържане на разрешението за употреба. След оценка на предоставената информация CHMP заключи също, че съотношението полза/риск на Arrox plus и rosuvastatina/ezetimiba Alter не е засегнато от опасенията, свързани с изследванията, проведени от Synchron, и препоръча оценката на настоящото заявление да продължи на национално равнище.

Представени са резултати от проучвания за биоеквивалентност, проведени извън ЕС, с референтни продукти, които не са от ЕС. Съгласно член 10 от Директива 2001/83/ЕО трябва да се установи биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС. Следователно резултати от изпитване за биоеквивалентност, използващи референтни лекарствени продукти, които не са от ЕС, не могат да бъдат приети за доказване на посочената биоеквивалентност.

В отсъствието на доказателства за биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС или в отсъствието на доказателства, че активното вещество на лекарствения продукт е с

утвърдена медицинска употреба, не може да се приеме, че са изпълнени изискванията на член 10 или член 10а от Директива 2001/83/ЕО, ефикасността и безопасността на въпросните лекарствени продукти не може да се установи и следователно съотношението полза/риск не може да се счита за положително. Поради това СНМР счита, че всички засегнати заявления за разрешаване за употреба, които не са изброени в горния параграф на настоящия раздел, понастоящем не отговарят на критериите за разрешаване и препоръчва спиране на разрешенията за употреба за всички засегнати лекарствени продукти, които не са изброени в горния параграф на настоящия раздел (засегнатите заявления за разрешаване за употреба и разрешенията за употреба са изброени в Приложение ІБ).

Комитетът препоръчва тези разрешения за употреба (приложение ІБ) да бъдат временно спрени, освен ако лекарственият продукт се смята за критичен от съответните национални компетентни органи.

За разрешение(я) за употреба на лекарствен продукт, смятан за критичен, временното спиране може да бъде отложено в съответната(ите) държава — членка (държави — членки) на ЕС, за период, който не трябва да надвишава двадесет и четири месеца от решението на Комисията. Ако през този период държавата — членка (държавите — членки) на ЕС, счете(итат), че даден лекарствен продукт вече не е критичен, се прилага временното спиране на съответното разрешение за употреба. За тези лекарствени продукти, считани за критични от държавите — членки на ЕС, в рамките на 12 месеца след решението на Комисията притежателите на разрешения за употреба трябва да представят изследване на биоеквивалентността, проведено по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС. Разрешен за употреба лекарствен продукт, вписан в Приложение ІБ, може да се счита за критичен от държавата — членка (държавите — членки) на ЕС, въз основа на оценката на потенциалната неудовлетворена медицинска потребност, като се има предвид наличието на подходящи алтернативни лекарствени продукти в съответната(ите) държава — членка (държави членки) на ЕС и, ако е уместно, естеството на заболяването, което ще се лекува.

Процедура на преразглеждане

След приемането на становището на СНМР през май 2022 г. ПРУ AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva и Ratiopharm поискаха преразглеждане на становището на СНМР относно сезирането по член 31 на Synchron Research Services в съответствие с член 32, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО във връзка с техните засегнати продукти, съдържащи тораземид (т.е. Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ и Torasemide Teva Italia). На 18 юли 2022 г. ПРУ подадоха подробни основания за преразглеждане на препоръката на СНМР.

Обсъждане на СНМР относно основанията за преразглеждане

PRAC разгледа подробните основания, представени от ПРУ в рамките на тази процедура за преразглеждане, и научните данни, на които се базират тези основания.

СНМР отново заяви, че констатациите, установени във връзка с данните, генерирани в Synchron, отразяват широкообхватни проблеми, свързани с пригодността на системата за управление на качеството и цялостната надеждност на всички данни, генерирани в Synchron. СНМР не може да изключи без никакви съмнения, че критичните нарушения на ДКП в центъра са засегнали посочените изследвания и е на мнение, че не може да се разчита на изследванията, за да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС. Освен това СНМР потвърди становището си, че липсата на идентификация на каквито и да е сигнали за фармакологична бдителност не предоставя достатъчно увереност да се направи заключение за

положително съотношение полза/риск при липсата на демонстриране на биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт в ЕС, тъй като не е установено, че дейностите, свързани с проследяването на лекарствената безопасност, могат да бъдат предназначени за откриване на такъв сигнал.

CHMP счита, че предоставената научна обосновка за липсата на повторен анализ на проба, предварително подложена на въздействие на определяемия компонент COM (ISR), подкрепя следното:

- Метаболитното обратно преобразуване не представлява проблем за тораземид, тъй като метаболитите на тораземид изглеждат стабилни и е малко вероятно да се случи обратно преобразуване в изходно вещество по време на съхранение. Освен това, поради разликата в молекулното тегло, в случай че метаболитите се отмиват едновременно с изходния лекарствен продукт, това няма да попречи на откриването на тораземид с детектора за тандемна масспектрометрия (MS/MS). По същата причина едновременното лечение с ибупрофен не би повлияло на резултатите, тъй като той има различно молекулно тегло. Освен това данните за дългосрочната стабилност не показват проблем с възможно обратно преобразуване. CHMP счита, че биоаналитичният метод е достатъчно чувствителен, за да може да открие аналитичния параметър и вътрешния му стандарт без каквато и да е намеса.
- Налични са приемливи данни от повторен анализ (на базата на анализ на проби от контрола на качеството).
- Сравнението на фармакокинетичните данни, получени в изследване B034601, с данни от литературата показва, че те са сравними.
- 90% химическа йонизация, наблюдавана в изследване B034601, е в границите 80—125 % и следователно вероятността за фалшиво положителни резултати поради проблеми, свързани с ISR, е ниска.

Следователно, въпреки че няма налични данни за ISR, като се използва същият биоаналитичен метод в същата лаборатория, предоставените данни подкрепят валидността на аналитичния метод и се счита за малко вероятно да има фалшиво положителен резултат от това изследване за биоеквивалентност. CHMP счита, че липсата на данни от ISR е достатъчно оправдана в съответствие с точка 1.3 от въпросите и отговорите на ЕМА относно Клиничната фармакология и фармакокинетиката.

Освен това точността и прецизността в рамките на изпитването и между циклите са изследвани при концентрации на проби от тораземид за контрол на качеството (QC) при 25, 250, 2500 и 6000 ng/ml по време на валидирането. По принцип за новоприбавена висока концентрация при контрол на качеството (т.е. 6000 ng/ml) трябва да е доказана стабилност, но данните, получени при 25, 250 и 2500 ng/ml, се считат за достатъчни, за да подкрепят заключението относно стабилността.

Ефектът на матрицата е оценен с помощта на матрици от 4 различни партиди/донори. Макар че вътрешният стандартен нормализиран матричен фактор не е прилаган, новата насока M10 на Международната конференция по хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманна употреба (ICH) относно валидирането на биоаналитичните методи (ЕМА/CHMP/ICH/172948/2019) не включва това изискване. Поради това CHMP се съгласява, че ефектът на матрицата е оценен в достатъчна степен.

Селективността е счетена за доказана при обработени празни плазмени проби от 6 различни източника в съответствие с изискванията на Насоките на ЕМА относно валидирането на

биоаналитичните методи. Хемолизирани проби и/или липемични проби не са оценявани, но в този случай това не се изисква.

Пробите са получени в тръби с етилендиаминтетраоцетна киселина (ЕДТА) като антикоагулант. Една и съща човешка плазма от ЕДТА е използвана както за анализ на проби от проучвания, така и за валидиране на методи. Следователно, въпреки че се отбелязва, че противойонът не е споменат (напр. К2 или К3), СНМР счете, че от аналитична гледна точка е много малко вероятно употребата на К2 вместо К3-ЕДТА (или обратното) да окаже влияние върху точността и прецизността или върху стабилността на тораземид, поради което не се счита за необходимо допълнително изследване за матрицата-антикоагулант.

СНМР отбелязва, че са проведени следните експерименти със стабилността: стабилност при стайна температура, стабилност по време на процес и стабилност при съхранение на извлечените проби в хладилник. Резултатите показват, че тораземид е стабилен в продължение на най-малко четиридесет и осем (48) часа по време на обработката на пробите на стайна температура и следователно може да се екстраполира, че стабилността се запазва при по-ниски температури. Резултатите показват също, че тораземид е стабилен в продължение на най-малко четиридесет и осем (48) часа при съхранение в хладилник. Въз основа на този опит се счита, че е доказана стабилност на устройството за автоматично вземане на проби (същата температура като в хладилника). Не е проведен опит за стабилност на работния разтвор, но за внасяне на проби за калибриране и контрол на качеството се използва приготвен работен разтвор.

Като цяло СНМР заключи, че аналитичният метод на изследване В034601 е достатъчно чувствителен, точен и прецизен за анализа на тораземид в плазмата.

СНМР отбелязва, че ПРУ на Torasemid AL и Torasemid STADA (съответно Aliud Pharma GmbH и Stadapharm GmbH) също са се позовали на проучване В034601 като алтернативно доказателство за биоеквивалентност. Като се има предвид това, горепосочените съображения за изследване В034601 са приложими и за тези разрешения за употреба.

Освен това СНМР отбелязва, че към момента на първоначалното разрешаване на тези лекарствени продукти е направен отказ от провеждането на допълнително проучване за биоеквивалентност за концентрацията от 5 mg въз основа на партидата от 10 mg, използвана в изследването Synchron. Същата партида от 10 mg е използвана в изследването Synchron и в изследване В034601, следователно резултатите от последното изследване могат да се екстраполират към концентрацията от 5 mg.

В заключение, след оценка на алтернативното проучване В034601, СНМР счита, че то подкрепя биоеквивалентността на съдържащите тораземид продукти Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL и Torasemid STADA с референтния лекарствен продукт в ЕС или, за добре установени продукти за употреба, с лекарствения продукт, посочен в научната литература.

СНМР също така отбеляза допълнителните основания за преразглеждане, представени от ПРУ и обобщени в точки 1 и 3 в горния раздел, но, с оглед на ненаучния им характер и горното заключение, те вече не са актуални и поради това не се обсъждат тук.

Въз основа на всички налични данни, включително информацията, подадена по време на първоначалната процедура за оценка и подробните основания за преразглеждане, представени от ПРУ, СНМР препоръчва запазване на разрешенията за употреба за Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL и Torasemid STADA.

Основания за становището на СНМР

Като се има предвид, че

- CHMP взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за разрешенията за употреба и заявленията за разрешаване за употреба на лекарствени продукти, за които клиничните и/или биоаналитичните части на проучванията за биоеквивалентност са проведени в Synchron Research Services, договорна изследователска организация (CRO), намираща се в Ахмедабад, Гуджарат, Индия, от създаването на центъра под името Synchron Research Services.
- CHMP преразглежда наличните данни и информацията, предоставена в писмен вид и под формата на устно обяснение от ПРУ и заявителите, както и информацията, предоставена от Synchron Research Services. CHMP счита, че Synchron Research Services не предоставя нова информация, която да променя заключенията, изложени в уведомленията за тази процедура.
- CHMP разглежда също основанията за преразглеждане, представени от ПРУ в писмен вид.
- CHMP заключи, че за разрешенията за употреба и заявленията за разрешаване за употреба, посочени в Приложение IA, съществуват алтернативни данни за установяване на биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС или за доказване, че активното вещество на лекарствения продукт е с добре установена медицинска употреба.
- Комитетът заключи, че подробните данни, на които се основава разрешаването за употреба/заявлението за разрешаване за употреба, са неверни и че съотношението полза/риск се счита за неблагоприятно при:
 - разрешени за употреба лекарствени продукти, за които са представени алтернативни данни или обосновка за биоеквивалентност, но същите са сметени от CHMP за недостатъчни, за да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС, или, за добре установени продукти за употреба, с лекарствения продукт, посочен в научната литература, или за които не са представени алтернативни данни или обосновка за биоеквивалентност (Приложение IB);
 - заявления за разрешаване за употреба, за които не са представени алтернативни данни или обосновка за биоеквивалентност (Приложение IB).

Поради това, в съответствие с членове 31 и 32 от Директива 2001/83/ЕО, CHMP заключи, че:

- a. Разрешенията за употреба за лекарствени продукти, за които биоеквивалентността по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС е установена или за които е доказано, че активното вещество в лекарствения продукт е с добре установена лекарствена употреба (приложение IA), трябва да се запазят, тъй като съотношението полза/риск на тези разрешения за употреба се счита за благоприятно.
- b. За Tiancesan е установена биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС и той може да продължи да се оценява от съответните национални компетентни органи за Arrox plus и rosuvastatina/ezetimiba Alter, изброени в приложение IA.
- c. Разрешенията за употреба за лекарствените продукти, за които не са подадени данни или обосновка за биоеквивалентност, или същите са сметени за недостатъчни от CHMP, за да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт/лекарствен продукт в ЕС, посочен в научната литература (Приложение IB), трябва да бъдат спрени, тъй като подробните данни в подкрепа на разрешенията за употреба са неверни и съотношението полза/риск на тези

разрешения за употреба се счита за неблагоприятно съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО.

За да се отмени временното спиране на разрешенията за употреба, ПРУ трябва да предоставят доказателства, че биоеквивалентността по отношение на даден референтен лекарствен продукт в ЕС е доказана въз основа на съответните данни в съответствие с изискванията на член 10 от Директива 2001/83/ЕО (напр. проучване за биоеквивалентност, проведено по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС) или, когато е приложимо за добре установени продукти за употреба, е демонстрирана биоеквивалентност по отношение на лекарствения продукт, посочен в научната литература.

Някои от тези разрешени за употреба лекарствени продукти може да се считат за критични от отделните държави — членки на ЕС, по отношение на оценката на потенциалната незадоволена медицинска нужда, като се има предвид наличието на подходящи алтернативни лекарствени продукти в съответната(ите) държава — членка (държави — членки) на ЕС, и, ако е уместно, естеството на заболяването, което ще се лекува. Когато въз основа на тези критерии съответните национални компетентни органи на държавите — членки на ЕС, считат, че даден лекарствен продукт е от решаващо значение, временното спиране на засегнатото(ите) разрешение(я) за употреба може да се отложи за периода, за който лекарственият продукт се счита за критичен. Този период на отлагане не трябва да надвишава 24 месеца от решението на Комисията. Ако през този период държавата — членка (държавите — членки) на ЕС, счете(ат), че даден лекарствен продукт вече не е критичен, временното спиране на засегнатото(ите) разрешение(я) за употреба се прилага. За тези лекарствени продукти, считани за критични от държавата — членка (държавите — членки) на ЕС, в рамките на 12 месеца след решението на Комисията притежателите на разрешения за употреба трябва да представят проучване за биоеквивалентност, проведено по отношение на референтния лекарствен продукт/лекарствен продукт в ЕС, посочен в научната литература.

- d. Заявленията за разрешаване за употреба, за които не са подадени данни или обосновка за биоеквивалентност или същите са счетени от CHMP за недостатъчни да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС (Приложение I), не отговарят на критериите за разрешаване, тъй като подробните данни в подкрепа на разрешенията за употреба са неверни и съотношението полза/риск на тези разрешения за употреба се счита за неблагоприятно съгласно член 26 от Директива 2001/83/ЕО.