

## **Aneks I**

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktów leczniczych,  
droga podania, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na  
dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich**

<b><u>Państwo Członkowskie UE/EOG</u></b>	<b><u>Podmiot odpowiedzialny</u></b>	<b><u>Nazwa</u></b>	<b><u>Moc</u></b>	<b><u>Postać farmaceutyczna</u></b>	<b><u>Droga podania</u></b>
Hiszpania	PENSA PHARMA, S.A.U. C/ Jorge Comín (médico pediatra), 3-bajos 46015 Valencia Spain	FENOFIBRATO PENSA 160 mg comprimidos recubiertos con película EFG	160 mg	tabletk powlekana	podanie doustne
Hiszpania	LABORATORIOS RANBAXY, S.L. Passeig de Gracia, 9 08007 Barcelona	FENOFIBRATO RANBAXY 160 mg comprimidos recubiertos con película EFG	160 mg	tabletk powlekana	podanie doustne

## **Załącznik II**

### **Wnioski naukowe i podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## Wnioski naukowe

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej preparatów Fenofibrato Pensa i Fenofibrato Ranbaxy (patrz Aneks I)**

Amerykańska agencja ds. żywności i leków (FDA) poinformowała Europejską Agencję ds. Leków (EMA), że po przeprowadzeniu kontroli pojawiły się wątpliwości dotyczące badań bioanalitycznych prowadzonych przez ośrodki firmy Cetero Research w Houston (Teksas, USA) w okresie od kwietnia 2005 r. do czerwca 2010 r. Kontrola wykryła przypadki rażących nieprawidłowości i łamania przepisów federalnych, w tym fałszowania dokumentów oraz ingerencji w badane próbki. Problem nie dotyczy innych ośrodków firmy Cetero Research. Uznano, że na terenie Unii Europejskiej problem ten może mieć wpływ na przyznane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla pewnej liczby produktów leczniczych. Europejska Agencja ds. Leków (EMA), grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMD(h)) oraz Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wszczęły procedurę rozpoznania i oceny dokumentacji wszystkich produktów leczniczych, które badano w wyżej wymienionym ośrodku w podanym okresie. W dniu 1 sierpnia 2012 r. Wielka Brytania wszczęła procedurę arbitrażową zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, dotyczącą rozpoznanych produktów, które zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych. Zwrócono się do CHMP o ocenę, czy nieprawidłowości w badaniach bioanalitycznych przeprowadzonych w ośrodku firmy Cetero Research w Houston (Teksas, USA) mają wpływ na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania produktów leczniczych, których dotyczy problem, oraz o wydanie opinii, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przyznane produktom leczniczym, których badania lub analizy próbek były prowadzone przez firmę Cetero Research w podanym okresie, powinny być utrzymane, zmienione, zawieszane lub wycofane.

Preparaty Fenofibrato Pensa i Fenofibrato Ranbaxy zawierają fenofibrat, lek z grupy fibratów. Jest on stosowany w celu obniżenia poziomu cholesterolu u pacjentów obciążonych ryzykiem chorób układu krążenia. Jest stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu ze statynami w leczeniu hipercholesterolemii i hipertriglicydemii. Pojedyncze główne badanie biorównoważności nr 10540314 przeprowadzono z użyciem tabletek 160 mg w ośrodku firmy Cetero Research w Houston w 2005 roku. Zarówno lek Fenofibrato Pensa, jak i Fenofibrato Ranbaxy jest dostępny w postaci tabletek 160 mg.

W odpowiedzi na listę pytań postawionych przez CHMP podmioty odpowiedzialne oświadczyły, że żadne próbki nie są już dostępne do przeprowadzenia powtórnej analizy. Z tego powodu podmioty odpowiedzialne oświadczyły, że ich zamiarem jest powtórzenie badania, którego wyniki końcowe powinny zostać przedstawione do dnia 15 listopada 2012 r.

CHMP zauważył brak dostępności próbek z głównego badania biorównoważności nr 10540314 o krytycznym znaczeniu, co uniemożliwia powtórny analizę danych.

Podsumowując, CHMP uznał, że potencjalne nieprawidłowości w prowadzeniu badań bioanalitycznych przez ośrodki firmy Cetero Research unieważniają główne badanie biorównoważności. Dlatego w związku z poważnymi wątpliwościami dotyczącymi wiarygodności i prawidłowości danych uzyskanych w głównym badaniu biorównoważności nr 10540314 o krytycznym znaczeniu, dołączonych do wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, a także wobec braku wiarygodnego badania mającego na celu ustalenie biorównoważności leków Fenofibrato Pensa i Fenofibrato Ranbaxy oraz ich produktu referencyjnego na terenie UE, CHMP nie był w stanie stwierdzić, czy leki Fenofibrato Pensa i Fenofibrato Ranbaxy są produktami biorównoważnymi. CHMP uznał, że poprzednie wnioski dotyczące biorównoważności będą musiały zostać potwierdzone poprzez powtórzenie badania biorównoważności.

### **Ponowne rozpatrzenie opinii**

Podmiot odpowiedzialny przedstawił wniosek o ponowne rozpatrzenie opinii po przyjęciu opinii CHMP podczas posiedzenia Komitetu we wrześniu 2012 r. MAH przedstawił podstawy do ponownego rozpatrzenia, które składały się z nowego badania biorównoważności (badanie nr 2016\_FENOF\_11) przeprowadzonego w celu zastąpienia głównego badania równoważności (badanie

nr 10540314), w stosunku do którego wystąpiły poważne obawy odnośnie do wiarygodności i prawidłowości danych.

Po ocenie podstaw ponownej oceny CHMP zauważył, że wyniki nowego badania biorównoważności udostępniono po przyjęciu opinii przez CHMP, tak więc Komitet nie miał do niego dostępu podczas oceny wstępnej. Na podstawie art.62 ust.1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 takie nowe dane nie mogą zostać wzięte pod uwagę przy przeprowadzaniu ponownej oceny. Biorąc pod uwagę powyższe, CHMP potwierdził swoje wcześniejsze konkluzje.

### **Wniosek ogólny i stosunek korzyści do ryzyka**

Poddawszy ocenie dostępne dane, CHMP podtrzymał poważne wątpliwości wywołane wynikami kontroli w ośrodku Cetero Research w Houston (Teksas, USA), dotyczące wiarygodności i prawidłowości danych uzyskanych w głównym badaniu biorównoważności o krytycznym znaczeniu, załączonych do wniosków o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W związku z powyższym, a także wobec braku wiarygodnego badania mającego na celu ustalenie biorównoważności leków Fenofibrato Pensa i Fenofibrato Ranbaxy oraz ich produktu referencyjnego na terenie UE, stosunek korzyści do ryzyka stosowania leków Fenofibrato Pensa i Fenofibrato Ranbaxy nie może zostać uznany za korzystny.

Stąd CHMP zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu do czasu, gdy dostępne będą odpowiednie dane dotyczące biorównoważności.

### **Podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą leków Fenofibrato Pensa i Fenofibrato Ranbaxy;
- Komitet uznał, że dostępne dane wywołują poważne wątpliwości dotyczące dowodów na biorównoważność leków Fenofibrato Pensa i Fenofibrato Ranbaxy oraz ich produktu referencyjnego na terenie UE w związku z obawami o wiarygodność tych danych, które są spowodowane wynikami kontroli w ośrodku firmy Cetero Research;
- Komitet uznał, że odpowiedzi udzielone przez podmiot odpowiedzialny są niewystarczające do rozwiania poważnych wątpliwości dotyczących dowodów na biorównoważność leków Fenofibrato Pensa i Fenofibrato Ranbaxy oraz ich produktu referencyjnego na terenie UE;
- Komitet wyraził opinię, że z uwagi na poważne wątpliwości dotyczące dowodów na biorównoważność stosunek korzyści do ryzyka stosowania leków Fenofibrato Pensa i Fenofibrato Ranbaxy nie może zostać potwierdzony.

W konsekwencji Komitet zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla preparatów Fenofibrato Pensa i Fenofibrato Ranbaxy, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE:

- a. z uwagi na brak możliwości uznania stosunku korzyści do ryzyka za korzystny oraz
- b. brak możliwości uznania danych dołączonych do wniosku zgodnie z art. 10 dyrektywy 2001/83/WE za prawidłowe.

Warunki zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w Aneksie III do opinii CHMP.