



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 de fevereiro de 2013  
EMA/796016/2012 rev.1

## Perguntas e respostas relativas à revisão dos medicamentos para os quais foram realizados estudos no centro da Cetero Research sediado no Texas

Resultado de quatro procedimentos nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e de um procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada<sup>1</sup>

Em 20 de setembro de 2012, a Agência Europeia de Medicamentos concluiu uma revisão de nove medicamentos autorizados por procedimento centralizado e a nível nacional<sup>2</sup>, na sequência de preocupações expressas relativamente à realização de análises laboratoriais em determinados estudos submetidos no âmbito dos respetivos pedidos de Autorização de Introdução no Mercado. Os estudos em causa tinham sido todos realizados no centro da Cetero Research em Houston, Texas, nos EUA.

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência concluiu que, no caso de sete medicamentos (Cilazapril Teva, Fenofibrato Pensa, Fenofibrato Ranbaxy, Leflunomide Actavis, Leflunomide Apotex, Ribavirin Teva e Ribavirin Teva Pharma B.V.), alguns dos estudos que suportavam a respetiva autorização não podiam ser considerados fiáveis. Na ausência de dados fiáveis, o CHMP recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado até ao fornecimento de dados adequados. Relativamente ao Temodal e ao Tygacil, os achados não têm qualquer impacto na relação benefício-risco destes medicamentos, não sendo necessária qualquer ação adicional.

A pedido da empresa responsável pela comercialização do Fenofibrato Pensa e do Fenofibrato Ranbaxy, o CHMP reexaminou o parecer inicial para estes medicamentos, tendo confirmado a sua recomendação anterior em 13 de dezembro de 2012.

### Quais são os medicamentos abrangidos pela revisão da Agência?

A revisão da Agência cobre os seguintes medicamentos autorizados pelo procedimento centralizado, cujos pedidos de Autorização de Introdução no Mercado incluíam estudos realizados no centro da Cetero Research em Houston, Texas, nos EUA:

<sup>1</sup> Números dos procedimentos: EMEA/H/C/001018/A-20/0008, EMEA/H/C/001064/A-20/0007, EMEA/H/C/000229/A-20/0060, EMEA/H/C/000644/A-20/0072, EMEA/H/A-31/001340.

<sup>2</sup> Esta revisão foi iniciada pela Comissão Europeia no caso dos medicamentos autorizados pelo procedimento centralizado e pela agência reguladora dos medicamentos do Reino Unido no caso dos medicamentos autorizados a nível nacional.



- Ribavirin Teva e Ribavirin Teva Pharma B.V., medicamentos genéricos contendo ribavirina, utilizados para o tratamento da hepatite C (uma doença do fígado causada por uma infeção pelo vírus da hepatite C);
- Temodal, um medicamento anticancerígeno contendo temozolomida, utilizado para o tratamento de gliomas malignos (tumores do cérebro);
- Tygacil, um antibiótico contendo tigeciclina, utilizado para o tratamento de infeções complicadas da pele e tecidos moles (os tecidos por baixo da pele) e infeções complicadas no abdómen.

Pode obter mais informações relativas a estes medicamentos no sítio Internet da Agência em: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_Public\\_Assessment\\_Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).

Além disso, a Agência reviu os seguintes medicamentos autorizados a nível nacional, cujos pedidos de Autorização de Introdução no Mercado também incluíam estudos realizados no referido centro da Cetero Research:

- Cilazapril Teva, um medicamento genérico contendo cilazapril, utilizado para o tratamento da hipertensão (tensão arterial alta) e insuficiência cardíaca (quando o coração não funciona tão bem como deveria);
- Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy, medicamentos genéricos contendo fenofibrato, utilizados para o controlo dos níveis de colesterol e outros lípidos (gorduras) no sangue;
- Leflunomide Actavis e Leflunomide Apotex, medicamentos genéricos contendo a substância ativa leflunomida, utilizados para o tratamento da artrite reumatoide (uma doença do sistema imunitário que causa lesões e inflamação nas articulações).

Em julho de 2012, o CHMP concluiu uma revisão semelhante relativa a outros três medicamentos em causa autorizados pelo procedimento centralizado: Conbriza, PecFent e Torisel.<sup>3</sup>

## **Por que razão foram estes medicamentos revistos?**

A EMA foi informada que inspeções recentes do centro da Cetero Research sediado no Texas realizadas pelo organismo norte-americano FDA (Food and Drug Administration) tinham gerado preocupações acerca do modo como as análises laboratoriais de determinados estudos, os chamados “estudos bioanalíticos”, tinham sido levadas a cabo nesse centro, de abril de 2005 a junho de 2010. Por conseguinte, os resultados dos estudos em causa não podiam ser considerados fiáveis.

No total, foram identificados sete medicamentos autorizados por procedimento centralizado e cinco medicamentos autorizados a nível nacional, cujos pedidos de Autorização de Introdução no Mercado incluíam dados obtidos em estudos realizados no referido centro da Cetero Research.

Por conseguinte, a Comissão Europeia solicitou ao CHMP que avaliasse se os problemas identificados tinham impacto na relação risco-benefício dos medicamentos em causa autorizados por procedimento centralizado e que emitisse um parecer sobre se as respetivas Autorizações de Introdução no Mercado deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas em toda a UE. Além disso, a agência reguladora dos medicamentos do Reino Unido solicitou ao CHMP a realização da mesma avaliação para os medicamentos em causa autorizados a nível nacional.

---

<sup>3</sup> Para mais informações, consulte:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2012/07/WC500130159.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/07/WC500130159.pdf)

## Quais foram os dados revistos pelo CHMP?

O CHMP reviu os estudos bioanalíticos realizados no centro da Cetero Research sedado no Texas que tinham sido submetidos no âmbito dos pedidos de Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos em causa. O Comité teve em conta a importância dos dados derivados destes estudos no contexto da totalidade dos dados submetidos no âmbito dos pedidos. O CHMP solicitou ainda às empresas o fornecimento de eventuais dados adicionais relevantes que não tivessem sido submetidos enquanto parte dos pedidos iniciais.

## Quais foram as conclusões do CHMP?

Cilazapril Teva, Fenofibrato Pensa, Fenofibrato Ranbaxy, Leflunomide Actavis, Leflunomide Apotex, Ribavirin Teva e Ribavirin Teva Pharma B.V.

No caso destes medicamentos genéricos, os estudos realizados no centro da Cetero Research sedado no Texas eram estudos de bioequivalência, destinados a demonstrar que os referidos medicamentos produziam os mesmos níveis da substância ativa no organismo que os respetivos medicamentos de referência. Apesar de o Comité ter constatado não terem sido identificados problemas com os medicamentos atualmente à venda no mercado, os estudos de bioequivalência constituem uma parte obrigatória do pedido de Autorização de Introdução no Mercado no caso dos medicamentos genéricos. Na medida em que os resultados destes estudos não podiam ser considerados fiáveis, o CHMP concluiu que as Autorizações de Introdução no Mercado destes medicamentos deveriam ser suspensas até as empresas fornecerem dados adequados.

Durante o procedimento de reexame do Fenofibrato Pensa e do Fenofibrato Ranbaxy, a empresa apresentou novos dados, o que não é permitido no contexto de um reexame. O CHMP confirmou as suas conclusões anteriores relativas a estes medicamentos.

### Temodal

O CHMP constatou que os estudos realizados neste centro eram dois estudos submetidos com o propósito de suportar a aprovação do Temodal solução para perfusão. O Comité concluiu que os dados destes estudos eram confirmados por outros estudos realizados noutros locais e, por conseguinte, não existia qualquer impacto na relação benefício-risco do Temodal, não sendo necessária qualquer ação adicional.

### Tygacil

O Comité constatou que os estudos realizados neste centro não suportam qualquer indicação ou recomendação de prescrição relativamente ao Tygacil. Um dos estudos é um estudo “farmacocinético” em crianças, cujos resultados estão incluídos na informação do medicamento. Contudo, como o Tygacil não está aprovado para utilização nesta população, não se considerou necessária qualquer ação específica. Não obstante, o CHMP solicitou à empresa que atualizasse a informação do medicamento com dados revistos.

Em julho de 2012, o CHMP já realizara uma revisão semelhante de outros três medicamentos (Conbriza, PecFent e Torisel), tendo concluído não existir qualquer impacto na relação benefício-risco destes medicamentos e que a Autorização de Introdução no Mercado deveria ser mantida.

## Quais são as recomendações para doentes e prescritores?

- Os doentes e prescritores devem ter em conta que não existem preocupações de segurança relacionadas com qualquer um destes medicamentos atualmente à venda no mercado.

- Os doentes que estiverem a tomar qualquer um dos medicamentos genéricos que foram suspensos devem ser informados da existência de tratamentos alternativos.
- Os doentes que tenham dúvidas devem falar com o seu médico ou farmacêutico.

A Comissão Europeia emitiu uma decisão sobre:

- Temodal: 26 de novembro de 2012
- Leflunomide Actavis e nomes associados: 30 de novembro de 2012
- Leflunomide Apotex e nomes associados: 30 de novembro de 2012
- Tygacil: 30 de novembro de 2012
- Ribavirin Teva: 06 de dezembro de 2012
- Ribavirin Teva Pharma B.V: 06 de dezembro de 2012
- Cilazapril Teva e nomes associados: 10 de dezembro de 2012
- Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy: 20 de fevereiro de 2013