



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. februára 2013
EMA/796016/2012 rev.1

Otázky a odpovede týkajúce sa preskúmania liekov, v prípade ktorých sa štúdie vykonávali zariadení spoločnosti Cetero Research v Texase

Výsledok štyroch postupov podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a jedného postupu podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení¹

Dňa 20. septembra 2012 Európska agentúra pre lieky dokončila preskúmanie deviatich centrálne a vnútroštátne povolených liekov² po tom, čo sa objavili výhrady ohľadne vykonania laboratórnych analýz určitých štúdií predložených ako súčasť žiadostí o povolenie na uvedenie na trh. Všetky príslušné štúdie boli vykonané v zariadení spoločnosti Cetero Research so sídlom v Houstone, štát Texas, USA.

Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) agentúry dospel k záveru, že v prípade siedmich liekov (Cilazapril Teva, Fenofibrato Pensa, Fenofibrato Ranbaxy, Leflunomide Actavis, Leflunomide Apotex, Ribavirin Teva a Ribavirin Teva Pharma B.V.) nebolo možné niektoré štúdie, ktoré podporovali ich povolenie, považovať za spoľahlivé. Vzhľadom na neexistenciu spoľahlivých údajov výbor CHMP odporučil, aby sa povolenie na ich uvedenie na trh pozastavilo dovtedy, kým nebudú predložené dostatočné údaje. V prípade liekov Temodal a Tygacil nemali zistenia žiadny vplyv na pomer prínosov a rizík týchto liekov a nebolo potrebné prijať ďalšie opatrenia.

Na základe žiadosti spoločnosti, ktorá uvádza lieky Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy na trh, výbor CHMP opätovne preskúmal pôvodné stanovisko k týmto liekom a 13. decembra 2012 potvrdil svoje predchádzajúce odporúčanie.

Ktorých liekov sa týka preskúmanie agentúry?

Preskúmanie agentúry sa vzťahuje na nasledujúce centrálne povolené lieky, ktorých žiadosti o povolenie na uvedenie na trh zahŕňali štúdie vykonané v zariadení spoločnosti Cetero Research so sídlom v Houstone, štát Texas, USA:

¹ Čísla postupov: 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.

² Toto preskúmanie pre centrálne povolené lieky začala Európska komisia, ako aj regulačný úrad pre lieky v Spojenom kráľovstve pre vnútroštátne povolené lieky.



- liek Ribavirin Teva a liek Ribavirin Teva Pharma B.V., generické lieky obsahujúce ribavirín, ktoré sa používajú na liečbu hepatitídy C (ochorenie pečene v dôsledku infekcie vírusom hepatitídy C),
- liek Temodal, protirakovinový liek obsahujúci temozolomid, ktorý sa používa na liečbu malígneho gliómu (mozgového nádoru),
- liek Tygacil, antibiotikum obsahujúce tigecyklín, ktoré sa používa na liečbu komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív (tkanivo pod kožou), ako aj komplikovaných infekcií v bruchu.

Ďalšie informácie o týchto liekoch sa nachádzajú na webovej stránke agentúry EMA:
ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports.

Agentúra okrem toho preskúmala nasledujúce vnútroštátne povolené lieky, ktorých žiadosti o povolenie na uvedenie na trh zahŕňali aj štúdie vykonané v spoločnosti Cetero Research:

- liek Cilazapril Teva, generický liek obsahujúci cilazapril, ktorý sa používa na liečbu hypertenzie (vysokého krvného tlaku) a srdcového zlyhania (keď srdce nepracuje tak, ako by malo),
- liek Fenofibrato Pensa a liek Fenofibrato Ranbaxy, generické lieky obsahujúce fenofibrát, ktoré sa používajú na kontrolu hladiny cholesterolu a ostatných lipidov (tukov) v krvi,
- liek Leflunomide Actavis a liek Leflunomide Apotex, generické lieky obsahujúce účinnú látku leflunomid, ktoré sa používajú na liečbu reumatoidnej artritídy (ochorenie imunitného systému zapríčínujúce poškodenie a zápal kĺbov).

V júli 2012 dokončil výbor CHMP podobné preskúmanie troch ďalších centrálne povolených liekov: Conbriza, PecFent a Torisel.³

Prečo boli tieto lieky preskúmané?

Agentúra EMA bola informovaná o tom, že nedávne kontroly, ktoré uskutočnil Americký úrad pre potraviny a lieky v zariadení spoločnosti Cetero Research v Texase, vyvolali výhrady týkajúce sa spôsobu, akým sa v tomto zariadení od apríla 2005 do júna 2010 vykonávali laboratórne analýzy určitých štúdií nazývaných bioanalytické štúdie. Výsledky týchto štúdií preto nebolo možné považovať za spoľahlivé.

Spolu bolo identifikovaných sedem centrálne povolených liekov a päť vnútroštátne povolených liekov, ktorých žiadosti o povolenie na uvedenie na trh obsahovali údaje pochádzajúce zo štúdií uskutočnených v tomto zariadení spoločnosti Cetero Research.

Európska komisia následne požiadala výbor CHMP, aby posúdil, či majú zistené problémy vplyv na pomer prínosov a rizík centrálne povolených liekov, a aby vydal stanovisko, či sa majú povolenia na uvedenie na trh pre tieto lieky v EÚ zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť. Regulačný úrad pre lieky v Spojenom kráľovstve okrem toho požiadal výbor CHMP, aby to isté hodnotenie vykonal v prípade príslušných vnútroštátne povolených liekov.

Aké údaje preskúmal výbor CHMP?

Výbor CHMP preskúmal bioanalytické štúdie vykonané v zariadení spoločnosti Cetero Research v Texase, ktoré boli predložené ako súčasť žiadostí o povolenie na uvedenie dotknutých liekov na trh. Výbor zvážil význam údajov pochádzajúcich z týchto štúdií v kontexte celkových údajov predložených

³ Viac informácií sa nachádza na:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/07/WC500130159.pdf

v žiadostiach. Výbor CHMP zároveň požiadal spoločnosti, aby predložili akékoľvek ďalšie relevantné údaje, ktoré neboli predložené v rámci pôvodných žiadostí.

Aké sú závery výboru CHMP?

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

V prípade týchto generických liekov sa v zariadení spoločnosti Cetero Research v Texase uskutočnili štúdie o biologickej rovnocennosti, ktoré mali preukázať, že produkujú rovnakú úroveň účinnej látky v tele ako ich referenčné lieky. Hoci výbor poznamenal, že v prípade liekov, ktoré sa v súčasnosti nachádzajú na trhu, sa nevyskytli žiadne problémy, štúdie o biologickej rovnocennosti sú povinnou súčasťou žiadosti o povolenie na uvedenie generických liekov na trh. Keďže výsledok týchto štúdií sa nemohol považovať za spoľahlivý, výbor CHMP dospel k záveru, že povolenie na uvedenie týchto liekov na trh by sa malo pozastaviť dovtedy, kým spoločnosti nepredložia dostatočné údaje.

Počas postupu opätovného preskúmania liekov Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy spoločnosť predložila nové údaje, čo nie je v rámci opätovného preskúmania dovolené. Výbor CHMP potvrdil svoje predchádzajúce závery týkajúce sa týchto liekov.

Temodal

Výbor CHMP poznamenal, že štúdie uskutočnené v tomto zariadení boli dve štúdie predložené na podporu povolenia infúzneho roztoku Temodal. Výbor dospel k záveru, že údaje z týchto štúdií potvrdili iné štúdie, ktoré boli vykonané na inom mieste, a preto neexistuje žiadny vplyv na pomer prínosov a rizík lieku Temodal a nie je potrebné prijať žiadne ďalšie opatrenia.

Tygacil

Výbor poznamenal, že štúdie vykonané v tomto zariadení nepodporujú žiadnu indikáciu ani nestanovujú odporúčanie pre liek Tygacil. Jednou zo štúdií je farmakokinetická štúdia vykonaná na deťoch, ktorej výsledky boli zahrnuté do informácií o lieku. Keďže liek Tygacil nebol schválený na použitie u tejto populácie, žiadne ďalšie opatrenia sa nepovažovali za potrebné. Výbor CHMP však požiadal spoločnosť o aktualizáciu informácií o výrobku s použitím revidovaných údajov.

Výbor CHMP dokončil v júli 2012 podobné preskúmanie troch ďalších liekov (Conbriza, PecFent a Torisel) a dospel k záveru, že neexistuje žiadny vplyv na pomer prínosov a rizík týchto liekov a že povolenie na uvedenie na trh sa má zachovať.

Aké sú odporúčania pre pacientov a lekárov predpisujúcich tento liek?

- Pacienti a lekári predpisujúci tento liek by mali vziať na vedomie, že v súvislosti so žiadnym z týchto liekov, ktoré sa v súčasnosti nachádzajú na trhu, neexistujú výhrady týkajúce sa bezpečnosti.
- Pacienti, ktorí užívajú niektorý z generických liekov, ktoré boli pozastavené, by si mali byť vedomí toho, že je k dispozícii aj alternatívna liečba.
- Pacienti, ktorí majú akékoľvek otázky, sa majú obrátiť na svojho lekára alebo lekárnik.

Európska komisia vydala rozhodnutie o:

- Temodal: 26. novembra 2012
- Leflunomide Actavis a súvisiace názvy: 30. novembra 2012

- Leflunomide Apotex a súvisiace názvy: 30. novembra 2012
- Tygacil: 30. novembra 2012
- Ribavirin Teva: 06. decembra 2012
- Ribavirin Teva Pharma B.V: 06. decembra 2012
- Cilazapril Teva a súvisiace názvy: 10. decembra 2012
- Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy: 20. februára 2013