



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 Settembre 2012  
EMA/483755/2012

## Documento di Domande e Risposte sull' esito di quattro procedure ai sensi dell' Articolo 20 del Regolamento (EC) N. 726/2004 e di una procedura ai sensi dell' Articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC e successive modifiche<sup>1</sup>

Il 20 Settembre 2012, l' Agenzia Europea dei Medicinali ha completato una revisione di nove medicinali<sup>2</sup> autorizzati con procedura centralizzata e nazionale, a seguito di preoccupazioni sulla modalità di conduzione delle analisi di laboratorio di alcuni studi presentati come parte della domanda di autorizzazione al commercio. Gli studi interessati sono stati tutti condotti presso la struttura di Ricerca Cetero, sita in Houston, Texas, USA.

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell' Agenzia ha concluso che per sette medicinali (Cilaprazil Teva, Fenofibrato Pensa, Fenofibrato Ranbaxy, Leflunomide Actavis, Leflunomide Apotex, Ribavirina Teva e Ribavirina Teva Pharma B.V.) alcuni studi presentati a supporto della loro autorizzazione non possono essere considerati attendibili. In assenza di dati attendibili, la loro autorizzazione al commercio sarà sospesa finché non verranno presentati dati adeguati. Per Temodal e Tygacil i risultati non hanno nessun impatto sul profilo beneficio-rischio di questi medicinali e non sono necessari ulteriori provvedimenti.

Le raccomandazioni del CHMP sono state inviate alla Commissione Europea, che rilascerà un' opinione sulla sospensione dei medicinali coinvolti

### **Quali medicinali sono stati oggetto della revisione dell' Agenzia?**

La revisione dell' Agenzia interessa I seguenti medicinali autorizzati con procedura centralizzata, le cui domande di autorizzazione al commercio includono studi condotti presso la struttura di Ricerca Cetero, sita in Houston, Texas, USA:

<sup>1</sup> Procedura numero: 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> Questa revisione è stata iniziata dalla Commissione Europea per I medicinali centralizzati con procedura centralizzata e dal Regno Unito per i medicinali autorizzati con procedura nazionale.



- Ribavirina Teva e Ribavirina Teva Pharma B.V., medicinali equivalenti a base di ribavirina, utilizzati per il trattamento dell'epatite C (una patologia del fegato causata dall'infezione con il virus dell'epatite C);
- Temodal, un medicinale antitumorale a base di temoolamide, utilizzato per il trattamento del glioma maligno (un tumore cerebrale);
- Tygacil, un antibiotico a base di tigeciclina, utilizzato per il trattamento di infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli (i tessuti sotto la pelle), e di infezioni complicate dell'addome.

Ulteriori informazioni su questi medicinali possono essere reperite sul sito web dell'EMA: [ema.europa.eu/Find\\_medicines/Human\\_medicines/European\\_Public\\_Assessment\\_Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicines/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).

Inoltre, l'Agenzia ha revisionato i seguenti medicinali autorizzati per via nazionale, le cui domande di autorizzazione al commercio includevano anche studi condotti presso la struttura di Ricerca Cetero:

- Cilazapril Teva, un medicinale equivalente a base di cilazapril utilizzato per il trattamento dell'ipertensione (pressione sanguigna elevata) e per l'insufficienza cardiaca (quando il cuore non lavora come dovrebbe);
- Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy, medicinali equivalenti a base di fenofibrato, utilizzati per il controllo dei livelli di colesterolo e di altri lipidi (grassi) nel sangue;
- Leflunomide Actavis e Leflunomide Apotex, medicinali equivalenti a base di leflunomide, utilizzati per il trattamento dell'artrite reumatoide (una patologia del sistema immunitario che provoca danno e infiammazione nelle articolazioni).

Nel Luglio 2012, il CHMP ha concluso una revisione simile per tre altri medicinali autorizzati con procedura centralizzata: Conbriza, PecFent e Torisel<sup>3</sup>.

## **Perché questi medicinali sono stati revisionati?**

L'EMA è stata messa al corrente che recenti ispezioni alla struttura di Ricerca Cetero sita in Texas, da parte della Food and Drug Administration degli USA, hanno sollevato preoccupazioni su come le analisi di laboratorio di alcuni studi, chiamati studi "bio-analitici", sono state condotte nella struttura, nel periodo da Aprile 2005 a Giugno 2010. Pertanto, i risultati di questi studi non possono essere considerati attendibili.

In totale, sono stati identificati sette medicinali autorizzati con procedura centralizzata e cinque medicinali autorizzati con procedura nazionale, le cui domande di autorizzazione all'immissione in commercio includono studi condotti presso la struttura di Ricerca Cetero.

Di conseguenza, la Commissione Europea ha chiesto al CHMP di valutare se i problemi identificati possano avere un impatto sul profilo beneficio-rischio dei medicinali autorizzati con procedura centralizzata, e di rilasciare un'opinione se mantenere, variare, sospendere o ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio in EU. Inoltre, l'Agenzia Regolatoria dei Medicinali del Regno Unito ha chiesto al CHMP di condurre analogha valutazione anche per i medicinali coinvolti, autorizzati con procedura nazionale.

<sup>3</sup> per ulteriori informazioni, consultare:

[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)

## Quali dati ha revisionato il CHMP?

Il CHMP ha revisionato gli studi bio-analitici condotti nella struttura di Ricerca Cetero, sita in Texas, che sono stati presentati a supporto della domanda di autorizzazione al commercio dei medicinali interessati. Il Comitato ha considerato l'importanza dei dati provenienti da questi studi in relazione a tutti i dati presentati nella domande di autorizzazione. Il CHMP ha inoltre richiesto alle ditte di fornire ogni qualsiasi ulteriore dato, che non è stato presentato come parte delle iniziali domande.

## Quali sono le conclusioni del CHMP?

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

Per questi medicinali equivalenti, gli studi condotti presso la struttura di Ricerca Cetero, sita in Texas, erano studi di bioequivalenza, per dimostrare che producono nel corpo gli stessi livelli di principio attivo del loro medicinale di riferimento. Nonostante il Comitato abbia osservato che non sono stati identificati problemi con i prodotti attualmente in commercio, gli studi di bioequivalenza sono una parte obbligatoria della domanda di autorizzazione al commercio dei medicinali equivalenti. Poiché i risultati di questi studi non possono essere considerati attendibili, il CHMP ha concluso che l'autorizzazione al commercio di questi medicinali deve essere sospesa fino a che la ditta non fornisce dati adeguati.

### Temodal

Il CHMP ha osservato che gli studi condotti presso questa struttura erano due studi presentati a supporto dell'approvazione di Temodal soluzione per infusione. Il Comitato ha concluso che i dati provenienti da questi studi sono stati confermati da altri studi condotti in altre strutture, e pertanto non vi è nessun impatto sul profilo beneficio-rischio di Temodal, e nessun ulteriore provvedimento è necessario.

### Tygacil

Il comitato ha osservato che gli studi condotti presso questa struttura non supportano nessuna indicazione o raccomandazione alla prescrizione di Tygacil. Uno di questi studi è uno studio di "farmacocinetica" nei bambini, i cui risultati sono inclusi nelle informazioni del prodotto. Tuttavia, poiché Tygacil non è approvato per l'utilizzo in questa popolazione, nessun provvedimento specifico è stato ritenuto necessario. Nonostante ciò il CHMP ha richiesto alla ditta di aggiornare le informazioni del prodotto con i nuovi dati revisionati.

A Luglio 2012, il CHMP ha inoltre completato una revisione simile su altri tre medicinali (Conbriza, PecFent e Torisel) e ha concluso che non c'è nessun impatto sul profilo beneficio-rischio di questi medicinali e che l'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere mantenuta.

## Quali sono le raccomandazioni per i pazienti e i medici prescrittori?

- I pazienti e i prescrittori devono notare che non ci sono problemi di sicurezza con nessuno di questi medicinali in commercio.
- I pazienti che stanno assumendo uno dei medicinali equivalenti che sono stati sospesi devono essere informati della disponibilità di trattamenti alternativi.
- I pazienti che hanno qualsiasi dubbio devono rivolgersi al loro Medico o Farmacista.

Una decisione della Commissione Europea sarà rilasciata a tempo debito.