

Příloha I

**Seznam léčivých přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni a žádostí
o registraci**

Příloha IA: Léčivé přípravky doporučené pro zachování registrace a žádosti o registraci, u nichž byla prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Žadatel	Smyšlený název	Léčivá látka	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	Krka d.d., Novo mesto		Cefuroxim Krka 250mg Filmtabletten	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rakousko	Krka d.d., Novo mesto		Cefuroxim Krka 500mg Filmtabletten	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Bulharsko	Krka d.d., Novo mesto		Furocef 250 mg film-coated tablets	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Bulharsko	Krka d.d., Novo mesto		Furocef 500 mg film-coated tablets	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Chorvatsko	Krka - farma d.o.o.		Furocef 250 mg film-coated tablets	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Chorvatsko	Krka - farma d.o.o.		Furocef 500 mg film- coated tablets	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Česká republika	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan 250 mg	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Česká republika	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan 500 mg	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Estonsko	Krka d.d., Novo mesto		FUROCEF	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Estonsko	Krka d.d., Novo mesto		FUROCEF	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Estonsko	Krka d.d., Novo mesto		CEFUROXIME KRKA 250 mg, comprimé pelliculé	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Žadatel	Smyslený název	Léčivá látka	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Francie	Krka d.d., Novo mesto		CEFUROXIME KRKA 500 mg, comprimé pelliculé	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	Alkem Pharma GmbH		Cefuroxim Alkem 250 mg Filmdabletten	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	Alkem Pharma GmbH		Cefuroxim Alkem 500 mg Filmdabletten	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Maďarsko	Krka d.d., Novo mesto		Furocef Krka 250 mg tablets	Cefuroxim	250 mg	Tableta	Perorální podání
Maďarsko	Krka d.d., Novo mesto		Furocef Krka 500 mg tablets	Cefuroxim	500 mg	Tableta	Perorální podání
Lotyšsko	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan 250 mg film-coated tablets	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Lotyšsko	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan 500 mg film-coated tablets	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Litva	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Litva	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Litva		SIA Ingen Pharma	Cefuroxime Ingen Pharma	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Litva		SIA Ingen Pharma	Cefuroxime Ingen Pharma	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	Krka d.d., Novo mesto		Furocef	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Polsko	Krka d.d., Novo mesto		Furocef	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Žadatel	Smyslený název	Léčivá látka	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Portugalsko	Krka d.d., Novo mesto		Cefuroxima Krka	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Portugalsko	Krka d.d., Novo mesto		Cefuroxima Krka	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rumunsko	Krka d.d., Novo mesto		CEFUROXIME KRKA 250 mg, comprimate	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Rumunsko	Krka d.d., Novo mesto		CEFUROXIME KRKA 500 mg, comprimate	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovenská republika	Krka d.d., Novo mesto		Furocef 250 mg filmom obalené tablety	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovenská republika	Krka d.d., Novo mesto		Furocef 500 mg filmom obalené tablety	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovinsko	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Slovinsko	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Alkem Pharma GmbH		Cefuroxima 500 mg comprimidos recubiertos con película	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Alkem Pharma GmbH		Cefuroxima Alkem 250 mg comprimidos recubiertos con película	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Žadatel	Smyslený název	Léčivá látka	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Španělsko	Krka d.d., Novo mesto		Cefuroxima KRKA 250 mg comprimidos recubiertos con película	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Krka d.d., Novo mesto		Cefuroxima KRKA 500 mg comprimidos recubiertos con película	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Velká Británie	Alkem Pharma GmbH		Cefuroxime 250mg film-coated tablets	Cefuroxim	250 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Velká Británie	Alkem Pharma GmbH		Cefuroxime 500mg film-coated tablets	Cefuroxim	500 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Příloha IB: Léčivé přípravky, u kterých se doporučuje pozastavit rozhodnutí o registraci, a žádosti o registraci, které nesplňují kritéria pro registraci

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Žadatel	Smyslený název	Léčivá látka	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání
Česká republika	Alkem Pharma GmbH		Riluzole Alkem 50 mg potahované tablety	Riluzol	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko		Orion Corporation	Ibuprofen Orion	Ibuprofen	200 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko		Orion Corporation	Ibuprofen Orion	Ibuprofen	400 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko		Orion Corporation	Ibuprofen Orion	Ibuprofen	600 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Německo	Alkem Pharma GmbH		Riluzol Alkem 50 mg Filmtabletten	Riluzol	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Španělsko	Alkem Pharma GmbH		Riluzole 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Riluzol	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko		Orion Corporation	Ibuprofen Orion	Ibuprofen	200 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko		Orion Corporation	Ibuprofen Orion	Ibuprofen	400 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Švédsko		Orion Corporation	Ibuprofen Orion	Ibuprofen	600 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Velká Británie	Alkem Pharma GmbH		Riluzole alkem 50 mg film-coated tablets	Riluzol	50 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Německý Spolkový ústav pro léčivé přípravky a zdravotnické prostředky (BfArM) a Inspektorát zdravotní péče (IGZ) Ministerstva zdravotnictví Nizozemska ve dnech 9.–12. března 2015 provedly společnou inspekci správné klinické praxe ve společnosti Alkem Laboratories Limited, odboru bioekvivalence C-17/7, MIDC Industrial Estate, Taloja, Dist. Raigad – 410 208, Indie (referenční čísla inspekce: BfArM: 2015 03 D / 2015_05_D, IGZ: VGR-1005124). Předmětem inspekce byly tři studie bioekvivalence, dvě provedené v roce 2013 a jedna v roce 2014.

Výsledky inspekce zpochybňují spolehlivost údajů ze studií bioekvivalence provedených v letech 2013 a 2014 v zařízení podrobeném inspekci. V zařízení došlo v souvislosti se dvěma různými studiemi, které byly uskutečněny v letech 2013 a 2014, k záměrnému zkreslování údajů. Systém řízení kvality, který byl během tohoto časového období v zařízení uplatňován, této skutečnosti nezabránil ani ji nezjistil. V zařízení byl zaveden jeden obecný systém řízení kvality, jehož součástí bylo oddělení pro zajištění kvality, jež odpovídalo za klinické a bioanalytické části studie a o výsledcích informovalo ředitele zařízení.

Vzhledem k tomu, že se systém řízení kvality vztahoval na všechny části studie a že zařízení zjistilo a potvrdilo selhání systému zejména ve vztahu k monitorování EKG, považoval ústav BfArM tento systém za nedostatečný a nebylo možné vyloučit závažné nedostatky v jiných oblastech studie i přesto, že nebyly zjištěny.

Ústav BfArM tudíž usoudil, že tato skutečnost může mít dopad na důvěryhodnost údajů (klinických i bioanalytických) získaných zařízením v době od zahájení první studie v březnu 2013 až do dne provedení inspekce v březnu 2015, a to vzhledem k předpokladu, že do té doby nemohl systém řízení kvality kritické nedostatky v zařízení zjistit, neboť nápravná a preventivní opatření byla zavedena až po inspekci.

S ohledem na výše uvedené dospěl ústav BfArM k závěru, že je nutné přijmout opatření na úrovni EU. Dne 8. března 2016 zahájil ústav BfArM postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor CHMP o to, aby posoudil možný vliv výše uvedených zjištění na poměr přínosů a rizik u žádostí o registraci léčivých přípravků registrovaných na základě příslušných studií provedených v zařízení, jež bylo podrobeno inspekci v době od března 2013 do března 2015, a aby doporučil, zda mají být rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Pokud není stanovena bioekvivalence, nelze na generikum extrapolovat bezpečnost a účinnost referenčního léčivého přípravku registrovaného v EU, protože biologická dostupnost léčivé látky se u těchto dvou léčivých přípravků může lišit. Pokud je biologická dostupnost generika vyšší než biologická dostupnost referenčního léčivého přípravku, může to vést k vyšší expozici pacientů léčivé látce, než jaká je zamýšlena, což potenciálně zvyšuje incidenci nebo závažnost nežádoucích účinků. Pokud je biologická dostupnost generika nižší než biologická dostupnost referenčního léčivého přípravku, může to vést k nižší expozici pacientů léčivé látce, než jaká je zamýšlena, což potenciálně snižuje účinnost a oddaluje léčebný účinek nebo dokonce zabraňuje jeho dosažení.

Vzhledem k výše uvedenému nelze považovat poměr přínosů a rizik léčivých přípravků, pro které nebyla stanovena bioekvivalence, za příznivý, protože nelze vyloučit obavy ohledně bezpečnosti/snášenlivosti nebo účinnosti.

Držitelé rozhodnutí o registraci namítali, že farmakovigilanční údaje shromážděné o jejich léčivých přípravcích nepoukazují na žádné problémy, jako je nižší účinnost nebo horší bezpečnost či snášenlivost, které by bylo možné přičítat neexistenci bioekvivalence. Výbor CHMP je nicméně toho názoru, že skutečnost, že nebyly zaznamenány žádné farmakovigilanční signály, nepředstavuje

dostatečné ujištění, protože nebylo stanoveno, že činnosti v rámci farmakovigilance mohou být určeny k odhalení takových signálů.

Bylo zdůrazněno, že všechna nápravná a preventivní opatření schválená po inspekci provedené BfArM/IGZ společnost buď zavedla (v případě kritických připomínek), nebo se zavázala je zavést (v případě ostatních připomínek). Další inspekce provedená orgánem MHRA (v březnu 2016) rovněž vedla k jedné kritické a dvěma významným připomínkám, v souvislosti s nimiž již inspektoři schválili nápravná a preventivní opatření. Ačkoli společnost Alkem s nápravnými a preventivními opatřeními souhlasila a na základě společné inspekce správné klinické praxe v březnu 2015 se zavázala k jejich zavedení, skutečnost, že druhá inspekce provedená orgánem MHRA v březnu 2016 identifikovala v době přetrvávajících obav kritická/významná zjištění, nadále poukazuje na to, že uplatňovaný systém řízení kvality nebyl v daném období optimální. Údaje získané v zařízení proto nelze při stanovení bioekvivalence přípravků s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU zohlednit.

Cefuroxim

U přípravků obsahujících cefuroxim, které byly předmětem přezkoumání (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka a Cefuroxime Ingen Pharma), byla bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU stanovena na základě alternativní studie bioekvivalence provedené v jiném zařízení (studie 0258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). Výbor CHMP tuto alternativní studii posoudil a měl za to, že potvrzuje bioekvivalenci uvedených léčivých přípravků s referenčním léčivým přípravkem Zinnat.

Riluzol

Držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku obsahujícího riluzol, který byl předmětem přezkoumání (Riluzole Alkem), předložil některé srovnávací údaje o rozpouštění s tvrzením, že vzhledem k tomu, že profily rozpouštění cefuroximu a riluzolu ve vícero médiích jsou podobné těmto profilům u referenčních léčivých přípravků, je pravděpodobnost bioekvivalence přípravků vysoká. Výbor CHMP tyto údaje zohlednil, z jednoduchého srovnání profilů rozpouštění nicméně není možné vyvodit závěr ohledně bioekvivalence.

Držitel rozhodnutí o registraci rovněž předložil znaleckou zprávu, která znovu posoudila původní studii bioekvivalence provedenou společností Alkem a která dospěla k závěru, že v údajích o EKG nebyly zaznamenány žádné odchylky. S ohledem na zjištění inspekce a závěr, že došlo k celkovému selhání systému řízení kontroly zavedeného v zařízení navzdory skutečnosti, že údaje o EKG v této konkrétní studii nevykazují žádné odchylky, nebylo možné vyloučit závažné nedostatky v ostatních částech studie a o žádné údaje získané v zařízení od března 2013 do března 2015 se nelze opírat.

Držitel rozhodnutí o registraci navíc předložil údaje, které prokazují, že referenční léčivé přípravky registrované v USA a Austrálii jsou podobné referenčnímu léčivému přípravku registrovanému v EU a že ze studií bioekvivalence porovnávajících generikum s obsahem riluzolu s originálními léčivými přípravky registrovanými v USA a Austrálii vyplývá jejich bioekvivalence, a proto je vysoce pravděpodobné, že toto generikum je bioekvivalentní i s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Argumenty držitele rozhodnutí o registraci, včetně výsledků studií s originálními léčivými přípravky registrovanými v USA a Austrálii, byly zváženy, předložené údaje se však netýkají požadavku na prokázání bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU podle článku 10 směrnice 2001/83/ES. Výbor CHMP tudíž dospěl k závěru, že bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU nebyla pro přípravek Riluzole Alkem stanovena.

Ibuprofen

Žadatel v případě léčivého přípravku obsahujícího ibuprofen, který byl předmětem přezkoumání (Ibuprofen Orion), nepředložil alternativní údaje ke stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU. Bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU proto není stanovena.

Závěry

Vzhledem k tomu, že nebyla prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, nelze požadavky uvedené v článku 10 směrnice 2001/83/ES považovat za splněné a nelze stanovit účinnost a bezpečnost dotčených léčivých přípravků. Poměr přínosů a rizik těchto léčivých přípravků tudíž nelze považovat za příznivý.

Výbor CHMP proto doporučuje rozhodnutí o registraci přípravku Riluzole Alkem pozastavit.

Co se týče žádosti o registraci přípravku Ibuprofen Orion, výbor CHMP se domnívá, že žadatel neprokázal bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, a proto žádost o registraci v současné době nesplňuje kritéria pro registraci.

K prokázání bioekvivalence přípravků Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka a Cefuroxime Ingen Pharma s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU byly předloženy alternativní údaje. Výbor CHMP tyto alternativní údaje posoudil. Rozhodnutí o registraci přípravků Cefuroxime Alkem a Cefuroxime Krka doporučuje zachovat, přičemž s ohledem na žádost o registraci přípravku Cefuroxime Ingen Pharma má za to, že pomocí alternativních údajů byla prokázána jeho bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor vzal na vědomí postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro registraci a žádosti o registraci léčivých přípravků, pro které klinické a/nebo bioanalytické části studií bioekvivalence byly v období od března 2013 do března 2015 prováděny ve společnosti Alkem Laboratories Limited,
- výbor přezkoumal všechny dostupné údaje a informace předložené držiteli rozhodnutí o registraci / žadateli i informace poskytnuté společností Alkem Laboratories,
- výbor dospěl k závěru, že údaje na podporu udělení rozhodnutí o registraci / žádosti o registraci jsou nesprávné a že poměr přínosů a rizik není považován za příznivý pro:
 - registrované léčivé přípravky, pro které byly předloženy alternativní údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění, které výbor CHMP považuje z hlediska stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IB) za nedostačující,
 - žádosti o registraci, pro něž nebyly předloženy žádné alternativní údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění (příloha IB),
- výbor dospěl k závěru, že pro registraci a žádosti o registraci uvedené v příloze IA jsou k dispozici alternativní údaje pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Výbor CHMP proto v souladu s články 31 a 32 směrnice 2001/83/ES dospěl k tomuto závěru:

- a. Rozhodnutí o registraci léčivých přípravků, pro něž údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění nebyly předloženy nebo nejsou výborem CHMP považovány za dostačující pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IB), by měla být

pozastavena, protože údaje předložené na podporu registrace jsou nesprávné a poměr přínosů a rizik není u těchto registrací podle článku 116 směrnice 2001/83/ES příznivý.

Platná podmínka pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci je uvedena v příloze III.

- b. Žádosti o registraci, pro něž údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění nebyly předloženy nebo nejsou výborem CHMP považovány za dostačující pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IB), nesplňují kritéria pro registraci, protože údaje předložené na podporu registrací jsou nesprávné a poměr přínosů a rizik není u těchto registrací podle článku 26 směrnice 2001/83/ES příznivý.
- c. Registrace léčivých přípravků, pro něž byla stanovena bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IA), by měly být zachovány, protože poměr přínosů a rizik je u těchto registrací příznivý.
- d. Bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU byla prokázána u žádostí o registraci, které jsou uvedeny v příloze IA.

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v bodě 4 této zprávy.

Příloha III

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci

Pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci uvedených v příloze IB příslušné orgány zajistí, že držitel(é) rozhodnutí o registraci splní níže uvedené podmínky.

- Na základě příslušných údajů byla v souladu s požadavky podle článku 10 směrnice 2001/83/ES (např. studie bioekvivalence provedená s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU) prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.