

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DO REQUERENTE TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

CETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE DERMAPHARM 10 mg E DESIGNAÇÕES ASSOCIADAS

Estado-Membro	Titular da autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Dermapharm GmbH Türkenstr. 25/12 A-1090 Wien Austria	Cetiderm 10 mg Filmtabletten	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica	Dermapharm AG Luise-Ullrich-Str. 6 D-82031 Grünwald Germany	Cetirizine dihydrochloride Dermapharm 10 mg filmomhulde tabletten	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Dermapharm AG Luise-Ullrich-Str. 6 D-82031 Grünwald Germany	Cetiderm 10 mg Filmtabletten	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos	Dermapharm AG Luise-Ullrich-Str. 6 D-82031 Grünwald Germany	Cetirizine dihydrochloride Dermapharm 10 mg tabletten	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA REVOGAÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE CETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE 10 mg DERMAPHARM E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (ver Anexo I)

1. Introdução e antecedentes

A cetirizina é um anti-histamínico de acção prolongada de segunda geração. Está indicada no tratamento sintomático da rinite alérgica sazonal ou perene e da urticária idiopática crónica, sendo comercializada em diversos Estados-Membros da União Europeia sob a forma de comprimidos revestidos por película contendo 10 mg de cetirizina, dicloridrato.

Uma organização de investigação contratada (OIC) efectuou um estudo de bioequivalência (CZE/2004/133) para o Cetirizine Dihydrochloride Dermapharm 10 mg e denominações associadas, com o objectivo de confirmar os resultados de um primeiro estudo de bioequivalência conduzido por outra OIC. Esse primeiro estudo esteve na base da concessão das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM). A aceitabilidade dos resultados do primeiro estudo foi questionada dado que a conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e Laboratoriais (BPL) não pôde ser estabelecida devido à eliminação prematura de todos os dados em bruto/fonte do estudo.

O estudo CZE/2004/133 foi objecto de uma inspecção de BPC/BPL efectuada conjuntamente pelas autoridades competentes francesa e neerlandesa. O relatório final desta inspecção revelou que as medidas de controlo e de garantia da qualidade na altura em que o estudo foi realizado eram insuficientes, e concluiu que os factos observados eram susceptíveis de comprometer a aceitabilidade dos dados do estudo CZE/2004/133.

A questão foi submetida à apreciação do Comité dos Medicamentos para Uso Humano da EMEA (EMEA/CHMP) a 27 de Abril de 2006, na sequência do que a Comissão Europeia adoptou, a 19 de Dezembro de 2006, uma Decisão segundo a qual os Estados-Membros envolvidos deviam suspender as AIM.

A Decisão estipulou que a concessão das AIM ficava sujeita à seguinte condição: realização de uma inspecção de BPC/BPL ao estudo de bioequivalência (UK/05/015) apresentado levado a cabo por uma terceira OIC, devendo a inspecção estar concluída nos 12 meses seguintes à notificação da referida Decisão.

Além disso, a Decisão referia que os Estados-Membros levantariam a suspensão das AIM se os resultados da inspecção fossem considerados positivos pelo Estado-Membro de referência (EMR).

2. Discussão

A inspecção ao estudo de bioequivalência (UK/05/015) foi efectuada de 3 a 6 de Outubro de 2006 e conduzida pelas autoridades competentes francesa e neerlandesa. Os resultados dessa inspecção foram comunicados ao EMR em Abril de 2007.

Os inspectores concluíram que a inspecção de BPC ao estudo UK/05/015 e a verificação de todos os dados de eficácia e de farmacocinética, bem como da análise dos dados, tiveram como resultado um número significativo de não conformidades, incluindo 1 crítica, 9 graves e várias pouco graves.

A não conformidade crítica estava relacionada com a manipulação dos dados do ensaio, nomeadamente electrocardiogramas (ECG).

As não conformidades graves estavam relacionadas com a documentação, tais como erros evidentes e/ou omissões nos dados do estudo. A completa falta de monitorização foi também considerada uma não conformidade grave.

Os inspectores consideraram que a manipulação dos dados ou documentos relacionados com um estudo compromete de forma crítica a conformidade com as BPC e a verificação do estudo. No caso em apreço, a manipulação de ECG tirou credibilidade aos resultados do estudo UK/05/015 e, como tal, levantou questões graves no que diz respeito à fiabilidade e validade de todos os resultados do estudo. Por conseguinte, os inspectores concluíram que o estudo UK/05/015 não respeitou as BPC.

Os Países Baixos, enquanto EMR, avaliaram o relatório da inspecção e subscreveram a conclusão dos inspectores de que a manipulação dos dados ou documentos relacionados com o estudo UK/05/015 comprometeu de forma crítica a conformidade com as BPC e a verificação do estudo em causa.

Na sequência da suspensão das AIM adoptada como medida temporária, os Países Baixos consideraram que era necessária acção regulamentar adicional, dado que a condição para o levantamento da suspensão das AIM em causa, isto é, resultados positivos da inspecção, não foi preenchida, e a qualidade e a fiabilidade do estudo de bioequivalência UK/05/015 apresentado em apoio dos pedidos de AIM não foram confirmadas.

Os Países Baixos consideraram que existiam potenciais consequências para a saúde pública, pelo que desencadearam junto da EMEA, a 13 de Setembro de 2007, um procedimento de arbitragem ao abrigo n.º 1 do artigo 36.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. Consideraram igualmente necessária a revogação das AIM.

Tendo examinado os fundamentos da consulta desencadeada pelos Países Baixos, o CHMP solicitou aos titulares de AIM que se pronunciassem quanto ao impacto das conclusões negativas da inspecção ao estudo UK/05/015 sobre a qualidade e fiabilidade da documentação apresentada em apoio das AIM concedidas.

Nas suas respostas, os titulares de AIM reconheceram que qualquer manipulação de dados e de documentação de um estudo de bioequivalência é inaceitável. Contudo, afirmaram ter agido sempre de boa fé na selecção das suas OIC, tendo efectuado vistorias criteriosas às instalações das OIC envolvidas, mediante a realização de várias auditorias internas e externas, antes de lhes darem instruções no sentido de proceder ao estudo UK/05/015.

À luz das respostas e dos esclarecimentos orais prestados pelos titulares das AIM durante a reunião plenária do CHMP de Outubro de 2007, o Comité foi de opinião que os titulares das AIM não conseguiram demonstrar que as conclusões negativas da inspecção não se repercutiram sobre a qualidade e fiabilidade do terceiro estudo de bioequivalência (UK/05/015) apresentado em apoio das AIM concedidas.

Além disso, o CHMP considerou que os resultados da inspecção apontaram para a inexistência de um sistema de controlo de qualidade adequado para evitar a manipulação de dados do estudo.

Segundo as disposições do Anexo I da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, que estipula os requisitos técnicos do conteúdo dos dossiers dos pedidos de AIM, os quais incluem a conformidade com as BPC, o CHMP subscreveu as conclusões dos inspectores de que o estudo UK/05/015 não está em conformidade com as BPC.

Dado que o estudo de bioequivalência UK/05/015 apresentado em apoio dos pedidos de AIM não está em conformidade com as BPC, o CHMP foi de opinião de que a condição prévia para o levantamento da suspensão das AIM não foi preenchida e de que não foi possível estabelecer a qualidade e a fiabilidade dos estudos de bioequivalência apresentados pelos titulares das AIM em apoio dos pedidos de AIM.

O CHMP considerou que determinados elementos da documentação apresentada em acompanhamento dos pedidos de AIM por força do n.º 1 do artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, estavam incorrectos, deixando de estar preenchidos os requisitos legais definidos no n.º 1 do artigo 10.º do mesmo Regulamento.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a revogação das AIM para a Cetirizine dihydrochloride Dermapharm 10 mg e denominações associadas (ver Anexo I).

FUNDAMENTOS DA REVOGAÇÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Considerando que:

- O Comité analisou a questão que lhe foi submetida ao abrigo do n.º 1 do artigo 36.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativa ao medicamento Cetirizine dihydrochloridee Dermapharm e denominações associadas constantes no Anexo I;
- O Comité concluiu que a conformidade com as BPC do estudo UK/05/015 apresentado em apoio dos pedidos de AIM não pôde ser estabelecida e, como tal, não foi preenchida a condição para o levantamento da suspensão das AIM;
- Os elementos de suporte necessários ao pedido de AIM constantes do n.º 1 do artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE foram assim considerados incorrectos e os requisitos legais estabelecidos no n.º 1 do artigo 10.º deixaram de estar preenchidos,

O CHMP recomendou a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado para o medicamento Cetirizine dihydrochloride 10 mg Dermapharm (ver Anexo I).