

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS E VIA DE
ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, REQUERENTES E TITULAR DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (concentração)
Dinamarca	Norton Healthcare Ltd (trading as Ivax Pharmaceuticals UK) Ivax Quays, Albert Basin, Royal Docks, London, E16 2QJ, United Kingdom		Eformax 6 µg	6 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	6 microgramas
			Eformax 12 µg	12 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	12 microgramas
Chipre		Norton Healthcare Ltd (trading as IVAX Pharmaceuticals UK), IVAX Quays, Albert Basin, Royal Docks, London, E16 2QJ United Kingdom	Eformax 6 mcg Σκόνη για εισπνοή	6 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	6 microgramas
			Eformax 12 mcg Σκόνη για εισπνοή	12 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	12 microgramas
República Checa		Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o Radlická 3185/1c150 00 Praha 5 Czech Republic	Eformax 6 µg Prášek k inhalaci	6 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	6 microgramas
			Eformax 12 µg Prášek k inhalaci	12 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	12 microgramas

Estónia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR, Utrecht, The Netherlands	Eformax	6 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	6 microgramas
		Eformax	12 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	12 microgramas
Alemanha	Norton Healthcare Ltd (trading as IVAX Pharmaceuticals UK), IVAX Quays, Albert Basin, Royal Docks, London, E16 2QJ United Kingdom	Eformax 6 Mikrogramm Pulver zur Inhalation	6 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	6 microgramas
		Eformax 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation	12 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	12 microgramas
Letónia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR, Utrecht, The Netherlands	Eformax	6 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	6 microgramas
		Eformax	12 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	12 microgramas
Lituânia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10, 3542 DR, Utrecht, The Netherlands	Eformax 6 mikrogramų/dozėje inhaliaciniai milteliai	6 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	6 microgramas
		Eformax 12 mikrogramų/dozėje inhaliaciniai milteliai	12 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	12 microgramas

Malta	Norton Healthcare Ltd (trading as IVAX Pharmaceuticals UK), IVAX Quays, Albert Basin, Royal Docks, London, E16 2QJ United Kingdom	Eformax 6 Trab li jittiehed bin-nifs	6 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	6 microgramas
		Eformax 12µg Trab li jittiehed bin-nifs	12 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	12 microgramas
Polónia	Norton Healthcare Ltd (trading as IVAX Pharmaceuticals UK), IVAX Quays, Albert Basin, Royal Docks, London, E16 2QJ United Kingdom	Eformax 6mcg proszek do inhalacji	6 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	6 microgramas
		Eformax 12mcg proszek do inhalacji	12 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	12 microgramas
Portugal	Teva Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda.Lagoas Park, Edifício 1, Piso 3, 2740-264 Porto Salvo, Portugal	Eformax	6 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	6 microgramas
		Eformax	12 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	12 microgramas
República Eslovaca	Norton Healthcare Ltd (trading as IVAX Pharmaceuticals UK), IVAX Quays, Albert Basin, Royal Docks, London, E16 2QJ United Kingdom	Eformax 6 Inhalačný prášok	6 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	6 microgramas
		Eformax 12 µg Inhalačný prášok	12 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	12 microgramas

Suécia	Teva Sweden ABBox 1070251 10 Helsingborg, Sweden	Eformax 6 µg inhalationspulver	6 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	6 microgramas
		Eformax 12µg inhalationspulver	12 microgramas	Pó para inalação	Via inalatória	12 microgramas

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DO PARECER

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO EFORMAX

O eformax é uma formulação inalatória genérica do formoterol, na forma de fumarato di-hidratado, contendo 6 e 12 µg respectivamente. Estes medicamentos destinam-se ao tratamento dos sintomas bronco-obstrutivos em doentes asmáticos, quando o tratamento com corticosteróides é insuficiente. O formoterol é um agonista adrenérgico β_2 de longa duração de acção que actua localmente como um relaxante nas células do músculo liso brônquico. O fármaco é rapidamente absorvido para a corrente sanguínea onde normalmente se atingem concentrações plasmáticas máximas no período de 15 minutos após a inalação, dependendo da formulação e da função pulmonar. O requerente submeteu um pedido de Reconhecimento Mútuo da Autorização de Introdução no Mercado concedida pela Dinamarca para o medicamento acima mencionado, no âmbito do artigo 29.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. O procedimento de consulta foi iniciado com a Dinamarca como o Estado-Membro de Referência (EMR) devido aos receios de potencial risco grave para a saúde pública levantados pela Alemanha, República Checa, Noruega e Suécia, com base na ausência de uma razão terapêutica estabelecida, em divergências consideráveis nas características *in vitro* e na falta de documentação sistemática sobre os dados de segurança do medicamento.

- Questões de Qualidade – foi pedido ao requerente que clarificasse a razão terapêutica entre o Eformax e o originador. Apesar de conter um componente farmacêutico activo e um excipiente qualitativamente semelhantes e de se considerar que fornece doses comparáveis, o Eformax gera partículas aerossolizadas de formoterol com um menor diâmetro aerodinâmico mediano de massa (DAMM) e uma fracção ligeiramente superior de partículas recolhidas nos Andares 4 e 5 de um impactador em líquido com vários andares (*multistage liquid impinger* - MSLI). Foram realizados 5 estudos para demonstrar a equivalência *in vitro*. Contudo, o CHMP foi de parecer que não foram fornecidas garantias suficientes para uma correlação dos parâmetros *in vitro* estudados com a razão terapêutica entre o Eformax e o Foradil e, portanto, considerou que os dados submetidos não são suficientes para garantir a razão terapêutica devido à complexidade do dispositivo de administração.

- Questões de Eficácia – foi pedido ao requerente que demonstrasse que a equivalência terapêutica tinha sido estabelecida e que os estudos clínicos eram suficientemente sensíveis para detectar diferenças. O Requerente considerou que os estudos farmacodinâmicos (FD) realizados eram totalmente adequados para testar um broncodilatador de longa duração de acção e concluiu, com base em publicações, que o Eformax proporciona uma broncodilatação terapêuticamente equivalente à do Foradil, demonstrando desse modo que o Foradil e o Eformax (12 µg) são farmacologicamente equivalentes. O Requerente considerou que a equivalência só podia ser demonstrada através de estudos clínicos e que, dado que os cinco estudos farmacodinâmicos demonstraram que os perfis broncodilatadores de dose única de Eformax 6-12 µg são semelhantes aos de Foradil® 12-24 µg, os medicamentos deveriam ser considerados idênticos em termos de eficácia e segurança na utilização em doses repetidas. O CHMP considerou que o Requerente não respondeu à questão. O Requerente deveria ter justificado a validade do desenho do estudo e da análise estatística utilizados e, apesar dos estudos farmacodinâmicos que utilizam a alteração do FEV₁ serem apropriados para testar um broncodilatador de longa duração de acção, o CHMP considera que deverá ser medida toda a AUC do FEV₁. O CHMP não considerou os três estudos pivot como válidos para concluir a equivalência terapêutica em termos de eficácia e considerou que os estudos de suporte não foram capazes de demonstrar a equivalência terapêutica. A alteração da relação 1:2 inicialmente aplicada para uma relação 1:1 baseada num dos estudos de suporte não é aceitável.

- Questões de Segurança – foi pedido ao requerente que demonstrasse que a segurança do medicamento estava bem documentada, tendo em consideração a diferente distribuição do tamanho das partículas em comparação com o medicamento de referência. O Requerente considerou que, nos estudos clínicos, existiam poucas diferenças nos resultados clínicos do Eformax e do Foradil em termos do efeito broncodilatador ou da segurança/tolerabilidade e que os cinco estudos clínicos que mostravam uma maior fracção de partículas ultrafinas não resultaram num perfil de segurança inferior, em relação ao Foradil. O Requerente considerou que um estudo farmacocinético (FC) não iria

contribuir para uma maior clarificação da relação entre a dose e o efeito terapêutico. Foram fornecidos três estudos de aumento da dose cumulativa, que indicavam que as diferenças *in vitro* entre os dois medicamentos não deveriam resultar em grandes efeitos a nível da segurança sistémica. Apesar de o CHMP concordar com o Requerente relativamente ao facto de ser esperada uma maior absorção sistémica com uma dose mais elevada de partículas finas e que isto é mais relevante em termos de efeitos adversos, o comité não considerou que uma ausência de indícios de diferenças nos perfis de segurança pudesse ser considerada como prova da equivalência em termos de segurança. O CHMP não considerou que os estudos submetidos fossem adequados para avaliar o perfil de segurança numa razão 1:1. O CHMP é de parecer que é necessário um estudo específico da equivalência ao nível da segurança e que isso pode ser efectuado através de um estudo confirmativo FC ou de um estudo FD.

Conclusão após Avaliação das respostas do Requerente à Lista de Questões

O CHMP foi de parecer que o Eformax 6 e 12 µg não demonstrou adequadamente ser equivalente ao medicamento de referência, no que respeita à eficácia e segurança. O CHMP elaborou portanto uma Lista de Questões Pendentes, que foi adoptada na reunião do CHMP de Setembro de 2007. Para além de uma resposta durante uma Apresentação Oral na reunião do CHMP de Novembro de 2007, foi pedido ao Requerente para responder por escrito às duas questões seguintes.

- Questões de Eficácia – foi pedido ao Requerente que justificasse por que motivo a equivalência terapêutica em termos de eficácia entre o Eformax e o medicamento de referência não tinha sido demonstrada e por que motivo não tinha sido fornecida uma demonstração da equivalência/potência relativa (comparação da curva dose-resposta no eixo dos x). O Requerente reconheceu que a razão inicial das doses de 1:2 para comparação do Eformax ao Foradil foi baseada numa compreensão incompleta da relevância clínica das diferenças *in vitro* entre os dois medicamentos, mas que estes dados *in vitro* demonstram efectivamente uma DPF (dose de partículas finas) e uma quantidade de deposição de formoterol semelhantes, demonstrando que um tamanho de partículas de 3 µm é ideal para induzir uma broncodilatação máxima. Consequentemente, o Requerente considerava que alterar a comparação para uma razão 1:1 se justificava pelos dados originais e reflectiria mais rigorosamente a relação entre os dois medicamentos *in vivo*. O Requerente admitiu as limitações da utilização da concepção de dose cumulativa, mas considerou que poderia servir para comparar a segurança relativa dos dois medicamentos. O Requerente considera que a nova análise de potência relativa submetida com base nos dados do estudo 00-FOR-01 suporta a relação 1:1 entre o Eformax e o Foradil e também demonstra a sensibilidade da AUC do FEV₁ para discriminar entre diferentes posologias de formoterol, pois existe uma clara relação dose-resposta para os dois medicamentos.

O CHMP concorda com o Requerente relativamente ao facto de que a utilização, como variável clínica, da AUC do FEV₁ ao longo de um intervalo de 12 horas entre as doses é aceitável e que é mais relevante do que a utilização do máximo do FEV₁, que não é sensível devido a um efeito de tecto. O CHMP também concorda que a insensibilidade do efeito máximo não pode ser utilizada para justificar que estes estudos tinham falta de sensibilidade, dado que a AUC do FEV₁ demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre 6 e 12 µg de Eformax. Neste contexto, a sensibilidade tem pouco a ver com superioridade; é a capacidade de distinguir o efeito de uma formulação administrada em dois (ou mais) níveis posológicos. O CHMP também considerou incompleta a análise estatística dos dados obtidos no estudo 00-FOR-01, pois nessa altura não tinha sido fornecida confirmação do paralelismo. O CHMP é de parecer que, com o modelo de broncodilatação, o declive da curva dose-resposta é menor e o número de participantes tem de ser aumentado para se obter um intervalo de confiança estreito. Além disso, dado que as características *in vitro* dos dispositivos inaladores utilizados no estudo são diferentes, é questionável se as conclusões obtidas no estudo em adultos podem ser extrapoladas para doentes com diferente capacidade inspiratória (p. ex. doentes graves e crianças de 6 anos de idade ou mais).

- Questões de Segurança – foi pedido ao requerente que discutisse se os dados de segurança fornecidos suportam um perfil de segurança do Eformax semelhante ao do medicamento de referência, e se a diferente distribuição do tamanho das partículas tem impacto no seu perfil de segurança. Com a disponibilidade de um ensaio do formoterol melhorado de modo a detectar quantidades da ordem do picograma no soro, o Requerente admitiu a utilidade de um estudo farmacocinético para avaliar a

segurança sistêmica comparativa do formoterol e pretende realizar um estudo desse tipo. Contudo, o Requerente também considera que a grande quantidade de dados submetidos relativos à exposição dos doentes não justifica receios relativos ao perfil de segurança/tolerabilidade em termos de eventos adversos, frequência cardíaca, resultados de ECG, pressão arterial e potássio e glicose séricos. Um estudo sobre a deposição nos pulmões não foi considerado útil para avaliar a segurança, pois apenas avalia a exposição local nos pulmões e não a quantidade absorvida para a circulação sistêmica.

Apesar de o CHMP concordar que as diferenças na fracção de partículas recolhidas nos andares 4 e 5 do impactador em líquido com vários andares (MSLI) podem não se traduzir em diferenças significativas de eficácia, pois estas partículas atingem as vias periféricas e os alvéolos, isso tem de ser demonstrado em ambiente clínico. O CHMP também considera que é precisamente esta fracção do fármaco que é rapidamente absorvida para a corrente sanguínea e que poderá ter consequências a nível da segurança. Portanto, o CHMP considera que são necessários estudos confirmativos de eficácia e segurança. O CHMP também considerou que um perfil de segurança semelhante poderá ser demonstrado através de um estudo farmacocinético de bioequivalência para a exposição sistêmica ou através de um estudo FD de segurança. A ausência de diferenças no perfil de segurança observada nos presentes estudos com uma razão 1:2 e a ausência de notificações de farmacovigilância não podem ser consideradas como uma demonstração da equivalência do perfil de segurança com uma razão 1:1. Por último, uma limitação da dose máxima a 24 µg duas vezes por dia nem sempre é viável na prática clínica de alguns Estados-Membros e levanta dúvidas a respeito da semelhança com o medicamento de referência.

Conclusão após Avaliação das respostas do Requerente à Lista de Questões Pendentes e da resposta oral durante a Apresentação Oral

No que respeita à eficácia, o parecer do CHMP é de que o Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado não forneceu provas conclusivas da equivalência do medicamento cujo pedido de AIM foi submetido, Eformax 6 e 12 µg, num estudo confirmativo. O intervalo de confiança permanece excessivamente largo para demonstrar a equivalência do Eformax ao originador e além disso, não estão disponíveis estudos confirmativos válidos para todas as subpopulações.

No que respeita à segurança, o CHMP é de parecer que o Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado não forneceu provas conclusivas de um perfil de segurança equivalente para a razão de doses proposta. Além disso, a proposta do Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado de limitar a dose máxima do Eformax a 12 µg duas vezes por dia não resolve os problemas de segurança, e é provavelmente impraticável em certos EM.

Conclusão após Avaliação dos fundamentos detalhados do Requerente para o procedimento de reavaliação

Na resposta aos fundamentos para a recusa, o Requerente desenvolveu os argumentos submetidos durante a avaliação anterior, incluindo a apresentação oral. Os dados das análises de Finney são úteis para estimular o desenvolvimento adicional do fármaco (ou seja, um estudo farmacodinâmico conclusivo), mas são insuficientes para a aprovação regulamentar do medicamento. O facto de a relação de doses 1:2 inicialmente proposta ter sido alterada após análises adicionais para uma relação 1:1 para adolescentes e adultos, ou 1:1,5 para crianças com 6-12 anos de idade, indica que a curva dose-resposta é achatada, mas também sugere que existe uma diferença entre os dois medicamentos, embora os dados disponíveis sejam insuficientes para avaliar a sua magnitude, ou a sua relevância clínica. Assim, o CHMP considerou que são necessários dados clínicos adicionais para responder a esta questão. A importância de um estudo de Fase I farmacocinético mantém-se, pois esses dados são úteis para a avaliação da segurança. A questão se, para além de dados clínicos adicionais, será necessário um estudo desse género para a aprovação, dependerá da totalidade da documentação de segurança no pedido futuro.

O CHMP também considerou que a questão mais importante à qual o Requerente deveria ter respondido era a ausência de correlação entre os parâmetros *in vitro* estudados e a razão terapêutica

entre o Eformax e o Foradil. Além disso, a decisão do Requerente de levar a cabo estudos de dose cumulativa sem tomar em consideração as diferenças no fluxo de inspiração dos participantes individuais e entre os participantes nos estudos levou a grandes diferenças numéricas na resposta, que foram consideradas preocupantes pelo CHMP, pois poderiam conduzir a problemas posológicos, especialmente em situações em que um inalador é substituído pelo outro. O CHMP acolheu bem a decisão de realizar um estudo farmacocinético do Eformax e do Foradil de modo a avaliar a comparabilidade da potência das doses e dos perfis de segurança do Eformax e do Foradil. Os resultados de um estudo desse tipo deverão ser cuidadosamente avaliados, especialmente no que respeita ao efeito dos agonistas adrenérgicos β_2 no coração, mesmo quando são altamente selectivos, pois a utilização de agonistas adrenérgicos β_2 tem sido associada a um risco aumentado de enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, paragem cardíaca e morte súbita cardíaca.

Consequentemente, a relação benefício-risco do Eformax não pode ser adequadamente estabelecida. De acordo com a directriz sobre a definição de um potencial risco grave para a saúde pública no contexto dos números 1 e 2 do artigo 29.º da Directiva 2001/83/CE, pode concluir-se a existência de um Potencial Risco Grave Para a Saúde Pública, pois não existe uma demonstração adequada da equivalência com o medicamento de referência. Este princípio é igualmente aplicável a um medicamento como o Eformax.

FUNDAMENTOS DA RECUSA

O CHMP,

- considerando que o medicamento para o qual foi apresentado um pedido de AIM, Eformax 6 e 12 μg , não demonstrou ser equivalente ao medicamento de referência (Foradil Aerolizer) no que respeita à eficácia e segurança com a metodologia adequada,

- considerando que a relação benefício-risco é desconhecida, e que, portanto, o medicamento é considerado “um potencial risco grave para a saúde pública”, em conformidade com o disposto nos números 1 e 2 do artigo 29.º da Directiva 2001/83/CE sobre a definição de um potencial risco grave para a saúde pública,

Mantém, portanto, o seu parecer negativo e recomenda, consequentemente, a recusa da concessão de Autorização de Introdução no Mercado para o Eformax 6 e 12 μg nos Estados-Membros interessados, bem como a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado no Estado-Membro de Referência, até que a equivalência terapêutica respeitante à eficácia e segurança de Eformax 6 e 12 μg tenha sido demonstrada.

ANEXO III

CONDIÇÕES PARA O LEVANTAMENTO DA SUSPENSÃO

As Autoridades Competentes Nacionais, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão garantir que as seguintes condições são satisfeitas pelos Titulares da Autorização de Introdução no Mercado:

O Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá realizar estudos sensíveis que demonstrem que a potência relativa da dose é equivalente (quer em populações de adultos, quer de crianças, em consequência das diferenças identificadas), num intervalo de aceitação adequado. Além disso, o Requerente / Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá demonstrar um perfil de segurança equivalente para o Eformax através de um desenho de estudo adequado (FC ou FD). Os dados resultantes dos estudos deverão ser fornecidos aos Estados-Membros para avaliação.