

Anexo I
Lista de medicamentos autorizados a nivel nacional

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Dinamarca		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus	Atazanavir	150 mg	Cápsula	Via oral
Dinamarca		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus	Atazanavir	200 mg	Cápsula	Via oral
Dinamarca		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus	Atazanavir	300 mg	Cápsula	Via oral
Finlândia		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus	Atazanavirsulfat	150 mg	Cápsula	Via oral
Finlândia		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus	Atazanavirsulfat	200 mg	Cápsula	Via oral
Finlândia		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus	Atazanavirsulfat	300 mg	Cápsula	Via oral
França	ALMUS FRANCE		Amoxicilline Almus Pharma 500 mg gélule	TRI-HIDRATO DE AMOXICILINA	500 mg	Cápsula	Via oral
França	Baxter Holding B.V.		FER BAXTER 20 mg/mL, solution pour injection/perfusion	SACAROSE DE FERRO	20 mg/ml	solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Alemanha		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus 150 mg Hartkapseln	Sulfato de atazanavir	150 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus 200 mg Hartkapseln	Sulfato de atazanavir	200 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus 300 mg Hartkapseln	Sulfato de atazanavir	300 mg	Cápsula	Via oral

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Baxter Holding B.V.		Eisen Sucrose Baxter 20 mg/ml Injektions-/Infusionslösung	Sacarose de ferro	20 mg/ml	solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa
Malta	NEXCAPE PHARMACEUTICALS LIMITED		AMOXICILLIN 250MG CAPSULES	TRI-HIDRATO DE AMOXICILINA	250 mg	Cápsula	Via oral
Malta	NEXCAPE PHARMACEUTICALS LIMITED		AMOXICILLIN 500MG CAPSULES	TRI-HIDRATO DE AMOXICILINA	500 mg	Cápsula	Via oral
Países Baixos		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus 150 mg, hard capsules	atazanavir	150 mg	Cápsula	Via oral
Países Baixos		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus 200 mg, hard capsules	atazanavir	200 mg	Cápsula	Via oral
Países Baixos		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus 300 mg, hard capsules	atazanavir	300 mg	Cápsula	Via oral
Espanha	ALMUS FARMACEUTICA, S.A.		AMOXICILINA ALMUS 500 mg cápsulas duras EFG	AMOXICILINA	500 mg	Cápsula	Via oral
Suécia		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus	Sulfato de atazanavir	150 mg	Cápsula	Via oral
Suécia		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus	Sulfato de atazanavir	200 mg	Cápsula	Via oral

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Suécia		Laurus Generics GmbH	Atazanavir Laurus	Sulfato de atazanavir	300 mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido	MANX HEALTHCARE LIMITED		AZITHROMYCIN 250MG CAPSULES	DI-HIDRATO DE AZITROMICINA	250 mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido	MANX HEALTHCARE LIMITED		CARBOCISTEINE 375MG CAPSULE HARD	CARBOCISTEÍNA	375 mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido		STRANDHAVEN LIMITED	CARBOCISTEINE 375 MG CAPSULES, HARD	CARBOCISTEÍNA	375 mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido		DAWA LIMITED	AMOXICILLIN 250 MG CAPSULES	TRI-HIDRATO DE AMOXICILINA	250 mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido		DAWA LIMITED	AMOXICILLIN 500 MG CAPSULE	TRI-HIDRATO DE AMOXICILINA	500 mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido		SPECIAL CONCEPT DEVELOPMENT (UK) LIMITED	TRIMETHOPRIM 100MG TABLETS	TRIMETOPRIM	100 mg	comprimido	Via oral
Reino Unido		SPECIAL CONCEPT DEVELOPMENT (UK) LIMITED	TRIMETHOPRIM 200MG TABLETS	TRIMETOPRIM	200 mg	comprimido	Via oral
Reino Unido	BAXTER HEALTHCARE LIMITED		IRON SUCROSE 20 MG IRON/ML, SOLUTION FOR INJECTION /INFUSION	SACAROSE DE FERRO	20 mg/ml	Concentrado para solução injetável ou para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro no EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome do medicamento	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido		LAURUS GENERICIS GMBH	ATAZANAVIR LAURUS 150 MG CAPSULES, HARD	SULFATO DE ATAZANAVIR	150 mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido		LAURUS GENERICIS GMBH	ATAZANAVIR LAURUS 200 MG, CAPSULES, HARD	SULFATO DE ATAZANAVIR	200 mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido		LAURUS GENERICIS GMBH	ATAZANAVIR LAURUS 300 MG, CAPSULES, HARD	SULFATO DE ATAZANAVIR	300 mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido	NEXCAPE PHARMACEUTIC ALS LIMITED		AMOXICILLIN 250MG CAPSULES	TRI-HIDRATO DE AMOXICILINA	250 mg	Cápsula	Via oral
Reino Unido	NEXCAPE PHARMACEUTIC ALS LIMITED		AMOXICILLIN 500MG CAPSULES	TRI-HIDRATO DE AMOXICILINA	500 mg	Cápsula	Via oral

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O Gabinete Federal para a Segurança nos Cuidados de Saúde (BASG), na Áustria, e o Instituto Federal de Medicamentos e Dispositivos Médicos (BfArM), na Alemanha, levaram a cabo uma inspeção conjunta de GCP [Boas Práticas Clínicas] entre 14 e 17 de outubro de 2019 na organização de investigação por contrato (CRO) Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., localizada em Navi Mumbai 400 701, Índia. A inspeção concentrou-se num ensaio de bioequivalência efetuado por esta CRO em 2018 e 2019 para a substância doxorrubicina. No decurso da inspeção, foram feitas as seguintes observações críticas que lançam sérias dúvidas relativamente à fiabilidade dos dados deste estudo de bioequivalência:

- Os perfis de farmacocinética comunicados para a doxorrubicina livre e o doxorrubicinol de vários participantes revelaram-se excepcionalmente semelhantes. A partir da verificação efetuada durante a inspeção, foi evidente que as amostras do estudo não poderiam ter sido misturadas acidentalmente. As semelhanças entre os perfis eram em tal extensão que não podiam ser explicadas, e houve sérias dúvidas de que as concentrações dos participantes que foram comunicadas tivessem tido origem nos mesmos.
- Durante a inspeção, a equipa do estudo documentou intencionalmente uma temperatura ambiente incorreta para dar a ilusão de que a temperatura ambiente na zona de processamento de amostras se encontrava dentro do intervalo aceitável.

A gravidade e extensão dos resultados da inspeção do BASG e do BfArM levantam sérias preocupações relativamente à sustentabilidade do sistema de gestão de qualidade da Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. e, acima de tudo, da fiabilidade dos dados gerados por esta CRO desde a implementação do Centro sob o nome Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. e submetidos para fundamentar os pedidos de autorização de introdução no mercado para medicamentos na UE.

Por conseguinte, em 19 de fevereiro de 2020, a Alemanha (BfArM) iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao CHMP que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação risco-benefício dos medicamentos autorizados na UE com base em ensaios clínicos efetuados na Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. desde a implementação do Centro sob o nome Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., ou pendentes de aprovação, e que emitisse um parecer relativamente a se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Resumo geral da avaliação científica

Em pedidos para medicamentos genéricos ao abrigo do artigo 10.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE, o conceito de bioequivalência é fundamental. O objetivo de estabelecer a bioequivalência é demonstrar equivalência em termos de qualidade biofarmacêutica entre o medicamento genérico e o medicamento de referência, a fim de permitir estabelecer a ponte entre os testes pré-clínicos e os ensaios clínicos associados ao medicamento de referência.

Nos casos em que a bioequivalência não é estabelecida, não é possível extrapolar a segurança e a eficácia do medicamento de referência da UE para o medicamento genérico, pois a biodisponibilidade da substância ativa poderá diferir entre os dois medicamentos. Se a biodisponibilidade do medicamento genérico for superior à biodisponibilidade do medicamento de referência, isso poderá resultar numa exposição dos doentes à substância ativa superior à pretendida, o que pode levar a um aumento da incidência ou da gravidade dos efeitos adversos. Se a biodisponibilidade do medicamento genérico for inferior à biodisponibilidade do medicamento de referência, isso poderá resultar numa exposição dos doentes à substância ativa inferior à pretendida, o que pode levar a uma diminuição da eficácia, a um atraso ou mesmo à ausência do efeito terapêutico.

Tendo em conta que a gravidade e extensão dos resultados da inspeção conjunta de GCP feita pelo BASG e o BfArM à Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. lançou sérias preocupações relativamente à sustentabilidade do sistema de gestão de qualidade na Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. e à fiabilidade geral dos dados gerados por esta CRO e submetidos para fundamentar os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos na UE, os dados de todos os estudos de bioequivalência efetuados na Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. desde a implementação do Centro sob o nome Panexcell Clinical Laboratories Priv. e submetidos às autoridades competentes para demonstrar a bioequivalência de medicamentos com o seu originador são considerados não fiáveis.

Na ausência de dados fiáveis que demonstrem a bioequivalência com um medicamento de referência da UE, a relação risco-benefício dos medicamentos autorizados, ou a aguardar autorização de introdução no mercado, com base em dados gerados na Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. para demonstração de bioequivalência, não pode ser considerada positiva, uma vez que não pode ser excluída a possibilidade de problemas de segurança/tolerabilidade ou de eficácia.

Embora seja aceite que as auditorias ou inspeções efetuadas no passado à Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., na Índia, possam ter obtido resultados positivos, considera-se que os resultados observados durante a inspeção conjunta do BfArM e do BASG em 2019 refletem problemas mais abrangentes em termos de cultura corporativa e gestão de qualidade. Estes problemas podem afetar todas as áreas de condução de ensaios e, devido à sua natureza, ou são difíceis de identificar ou não é possível detetá-los durante uma inspeção. Considerando a natureza, gravidade e extensão dos resultados da inspeção conjunta, qualquer outra inspeção efetuada ao Centro não oferece garantias suficientes, uma vez que poderá não ter detetado violações graves de GCP, mesmo que presentes. Por este motivo, considera-se que esses argumentos não demonstram que se possa confiar nos estudos em questão. Não é possível ao CHMP excluir para além de qualquer dúvida razoável que as violações críticas de GCP ocorridas no Centro tenham afetado os estudos em questão, sendo de opinião que esses estudos não podem ser confiados para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE.

Foram disponibilizados os resultados de um estudo de bioequivalência conduzido nos EUA com o medicamento de referência naquele país. De acordo com o Artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, a bioequivalência tem que ser estabelecida relativamente a um medicamento de referência da UE. Por este motivo, os resultados de estudos de bioequivalência utilizando medicamentos de referência de fora da UE não podem ser aceites para demonstração da dita bioequivalência.

Na ausência da demonstração de bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE, não é possível considerar satisfeitos os requisitos do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, não é possível estabelecer a eficácia e a segurança dos medicamentos em causa e, portanto, a relação risco-benefício destes medicamentos não pode ser considerada positiva. Por conseguinte, o CHMP recomenda a suspensão das autorizações de introdução no mercado para todos os medicamentos abrangidos por este procedimento de consulta.

Para os pedidos de autorização de introdução no mercado incluídos nesta revisão, o CHMP considera que, pelos motivos expostos acima, os requerentes não submeteram informação que permita estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE, pelo que os pedidos de autorização de introdução no mercado não cumprem atualmente os critérios de autorização.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que

- O CHMP considerou o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para as autorizações de introdução no mercado e os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos para os quais as partes clínica e/ou bioanalítica dos estudos de bioequivalência foram efetuadas na Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., localizada em Mumbai, Índia, desde a implementação do Centro sob o nome Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.;
- O CHMP reviu os dados disponíveis e a informação fornecida pelos titulares/requerentes das AIM, bem como a informação fornecida pela Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.
- O CHMP considerou que os dados de bioequivalência alternativos ou as justificações submetidas como sustentação das autorizações de introdução no mercado da sacarose de ferro ou da amoxicilina eram insuficientes para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE. Além disso, o CHMP considerou que não foram fornecidas quaisquer informações novas pela Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. que alterassem as conclusões tiradas pelas equipas de inspeção.
- O CHMP concluiu que os dados que sustentam a autorização de introdução no mercado/o pedido de autorização de introdução no mercado estão incorretos e que a relação risco-benefício não é considerada favorável para todos os medicamentos autorizados e pedidos de autorização de introdução no mercado indicados no Anexo I.
- Por conseguinte, em conformidade com os artigos 31.º e 32.º da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP conclui que:
 - a. As autorizações de introdução no mercado dos medicamentos para os quais os dados de bioequivalência ou uma justificação não foram apresentados ou foram considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (Anexo I) devem ser suspensas, pois os dados que sustentam as autorizações de introdução no mercado estão incorretos e a relação risco-benefício destas autorizações de introdução no mercado não é considerada favorável nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE.

A condição para o levantamento da suspensão das autorizações de introdução no mercado é apresentada no anexo III.
 - b. Os pedidos de autorização de introdução no mercado para os quais os dados de bioequivalência ou uma justificação não foram apresentados ou foram considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (Anexo I) não satisfazem os critérios de autorização, pois os dados que sustentam as autorizações de introdução no mercado estão incorretos e a relação risco-benefício destas autorizações de introdução no mercado não é considerada favorável nos termos do artigo 26.º da Diretiva 2001/83/CE.

Anexo III

Condições para o levantamento da suspensão das autorizações de introdução no mercado

Condições para o levantamento da suspensão das autorizações de introdução no mercado

Para o levantamento da suspensão das autorizações de introdução no mercado referidas no Anexo I, as autoridades competentes dos Estados-Membros da UE devem garantir que a seguinte condição foi satisfeita pelo(s) titular(es) das autorizações de introdução no mercado:

- Foi demonstrada bioequivalência relativamente a um medicamento de referência da UE, com base em dados relevantes, em conformidade com os requisitos do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE (p. ex., um estudo de bioequivalência realizado para comparação com o medicamento de referência da UE).