

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS DO
MEDICAMENTO, VIA DE ADMINISTRAÇÃO, REQUERENTE, TITULAR DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Áustria		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax 100µg/Dosis Pulver zur Inhalation	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax 200µg/Dosis Pulver zur Inhalation	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulairmax 400µg/Dosis Pulver zur Inhalation	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Bélgica		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax 100µg inhalatiepoeder	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax 200µg inhalatiepoeder	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulairmax 400µg inhalatiepoeder	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Chipre		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax 100µg Σκόνη για εισπνοή	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax 200µg Σκόνη για εισπνοή	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulairmax 400µg Σκόνη για εισπνοή	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
República Checa		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulmax 100µg Prášek k inhalaci	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulmax 200µg Prášek k inhalaci	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulmax 400µg Prášek k inhalaci	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Dinamarca	IVAX Pharmaceuticals		Pulairmax	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
	UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido		Pulairmax	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Estónia		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulairmax	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Finlândia		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax 100µg inhalaatiojauhe	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax 200µg inhalaatiojauhe	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulairmax 400µg inhalaatiojauhe	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Alemanha		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax 100 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax 200 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulairmax 400 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Grécia		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks	Pulairmax 100µg Κόνις για εισπνοή	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax 200µg Κόνις για εισπνοή	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
		Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax 400µg Κόνις για εισπνοή	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Irlanda		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax 100µg Inhalation Powder	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax 200µg Inhalation Powder	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulairmax 400µg Inhalation Powder	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Itália		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax 100 polvere per inalazione	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax 200mcg polvere per inalazione	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulairmax 400mcg polvere per inalazione	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Letónia		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulairmax	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Lituânia		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulairmax	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Luxemburgo		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax 100µg poudre pour inhalation	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax 200µg poudre pour inhalation	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulairmax 400µg poudre pour inhalation	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
Malta		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax 100 µg Trab li jittiehed bin-nifs	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax 200 µg Trab li jittiehed bin-nifs	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulairmax 400 µg Trab li jittiehed bin-nifs	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Países Baixos		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulmax 100 µg, inhalatiepoeder	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulmax 200 µg, inhalatiepoeder	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulmax 400 µg, inhalatiepoeder	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Noruega		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax 100µg inhalasjonspulver	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax 200µg inhalasjonspulver	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulairmax 400µg inhalasjonspulver	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Polónia		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	PULMAX 100µg Proszek do inhalacji	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			PULMAX 200µg Proszek do inhalacji	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			PULMAX 400µg Proszek do inhalacji	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Portugal	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda. Lagoas Park,		Pulmax, 100µg pó para inalação	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulmax, 200µg pó para inalação	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (concentração)</u>
	Edifício 1, Piso 3 2740-264 Porto Salvo, Portugal		Pulmax, 400µg pó para inalação	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Eslováquia		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulmax 100mcg Inhalačný prášok	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulmax 200mcg Inhalačný prášok	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulmax 400mcg Inhalačný prášok	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Espanha		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Budesonida TEVA 100 microgramos polvo para inhalación EFG	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Budesonida TEVA 200 microgramos polvo para inhalación EFG	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Budesonida TEVA 400 microgramos polvo para inhalación EFG	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas
Suécia		IVAX Pharmaceuticals UK Ltd IVAX Quays Albert Basin, Royal Docks Londres E16 2QJ Reino Unido	Pulairmax	100 µg	Pó para inalação	Inalação	100 microgramas
			Pulairmax	200 µg	Pó para inalação	Inalação	200 microgramas
			Pulairmax	400 µg	Pó para inalação	Inalação	400 microgramas

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA SUSPENSÃO DAS AUTORIZAÇÕES
DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DA RECUSA DAS AUTORIZAÇÕES DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE PULAIRMAX E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (*vide* Anexo I)

A budesonida é um esteróide glucocorticóide para o tratamento da asma, da rinite não infecciosa (incluindo febre dos fenos e outras alergias), bem como para o tratamento e a prevenção de polipose nasal. O requerente, Norton Healthcare Ltd, desenvolveu um novo inalador de pó seco de doses múltiplas accionado pela respiração (MDPI, Pulairmax) que contém budesonida 100, 200 e 400 µg/dose (200, 100, e 50 doses respectivamente). O medicamento foi submetido, em conformidade com o n.º 3 do artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE, como aplicação híbrida, visto que, dada a natureza de actuação local e aplicação local do medicamento, a equivalência se apoiou em estudos clínicos em vez de estudos farmacocinéticos convencionais. Este medicamento reivindica ser essencialmente similar ao Pulmicort Turbuhaler (AstraZeneca).

Durante o procedimento de 60 dias em sede do CMDh, as autoridades reguladoras da Bélgica, Alemanha, Grécia, Espanha, Itália, Malta, Países Baixos e Suécia manifestaram o parecer de que o medicamento representava um risco potencial grave para a saúde pública, com base em fundamentos sobre a qualidade, eficácia e segurança.

Foram levantadas as seguintes questões em relação a este pedido.

1) A equivalência *in vitro* das doses de 100 µg, 200 µg e 400 µg em comparação com o Pulmicort não foi suficientemente demonstrada e as diferenças entre as pulverizações de 400 µg, 50 e 100, não foram suficientemente explicadas.

Tendo em consideração que os métodos estatísticos e os limites de aceitação para o estabelecimento da equivalência *in vitro* entre os diferentes DPI não estão claramente definidos, o CHMP considerou que os dados dos ensaios *in vitro* apresentados pelo requerente não eram suficientes para assegurar a relação terapêutica entre o Pulairmax e o medicamento original Pulmicort Turbuhaler devido à complexidade dos dois diferentes dispositivos de administração.

O Pulairmax e o Pulmicort Turbuhaler são significativamente diferentes na sua concepção e no princípio de geração do aerossol. O CHMP considera que são necessários dados sobre a deposição nos pulmões e sobre a exposição sistémica em doentes com diferentes forças inspiratórias ou voluntários saudáveis que imitem a inspiração destes doentes, dado que a dependência da taxa de fluxo dos dispositivos é diferente.

No que respeita às diferenças entre as 50 e 100 pulverizações de 400 µg, o requerente apenas forneceu resultados para um dos lotes de 100 pulverizações com o novo dispositivo NB7/2, mas não para o lote de 50 pulverizações. O CHMP considera que o requerente não demonstrou um desempenho equivalente entre os medicamentos de 50 pulverizações e de 100 pulverizações.

2) O desenho e os resultados dos estudos clínicos foram considerados insuficientes para demonstrar a equivalência terapêutica entre o Pulairmax e o Pulmicort Turbuhaler. Adicionalmente, o CHMP considerou que, nos estudos de equivalência terapêutica submetidos, em que participaram adultos e crianças, os ensaios não apresentavam uma sensibilidade suficiente.

O CHMP considerou que o requerente deveria ter testado pelo menos duas dosagens diferentes em ambos os dispositivos, uma vez que a definição de potência relativa apenas pode ser demonstrada quando se avalia várias doses em cada dispositivo. A adição de um braço de placebo nestes ensaios não seria necessária, visto que a superioridade da budesonida em relação ao placebo já foi extensamente demonstrada nos vários ensaios publicados.

A concordância entre as melhorias acima dos valores iniciais observadas nos estudos submetidos e na literatura não foi surpreendente, devido a uma curva de resposta à dose achatada. Infelizmente, a sugestão de uma resposta à dose entre os regimes de 100 e 400 µg bd de Pulairmax não foi

considerada como prova da sensibilidade do ensaio, visto que esta tem de ser demonstrada em cada estudo individual, de modo a evitar confusões devidas à avaliação de populações diferentes em cada estudo.

No que respeita ao estudo de broncoprovocação, este foi suficientemente sensível para confirmar que os medicamentos não são equivalentes e indica uma tendência para a superioridade, reforçando assim o parecer do CHMP de que este medicamento não é terapêuticamente equivalente em todas as populações de doentes.

O CHMP notou que o desenvolvimento deste medicamento incluía estudos com doses diferentes. No entanto, a sensibilidade do ensaio quanto à eficácia apenas foi determinada nas gamas de doses baixas. Deveriam ter sido conduzidos estudos com doses elevadas, com as doses terapêuticas máximas, de modo a investigar o perfil de segurança.

No que respeita à demonstração de equivalência em crianças, o estudo de eficácia clínica mostra as mesmas deficiências que os estudos realizados em adultos, mas além disso, as doses mais baixas, que são as mais sensíveis, não foram testadas. Uma vez que se considera que os estudos em adultos não têm um desenho válido, a evidência em adultos não pode ser utilizada para suportar a demonstração de equivalência em crianças.

No que respeita ao estudo de deposição nos pulmões, este apenas proporcionou uma avaliação grosseira do desempenho do medicamento testado e dos medicamentos de referência, devido às suas limitações. O CHMP considerou que esta informação superficial não era tranquilizadora. A taxas de fluxo intermédias ou elevadas (60 l/min), que são as taxas de fluxo em que os dispositivos são mais semelhantes, o medicamento de referência produziu um depósito de 29,8% e o medicamento de teste 25,8%. Esta diferença não foi estatisticamente significativa devido à dimensão limitada da amostra (n=12). Adicionalmente, a dose aplicada com o Pulairmax e com o Turbuhaler foi diferente. O Pulairmax aplica quase toda a dose indicada no rótulo (aprox. 200 µg), mas o Pulmicort Turbuhaler não aplica toda a dose indicada no rótulo (aprox. 160 µg). A taxas de fluxo reduzidas (30 l/min), a diferença absoluta é de 5,6% (28,3% vs. 22,7%) mas, em termos relativos, atinge os 20%. Estas diferenças tornam-se mais pronunciadas se expressas em microgramas (43,6 vs. 24,2 µg a 30 l/min, correspondendo a uma diferença de 45%).

3) Foram levantadas preocupações relativas à maior incidência de eventos adversos observados com Pulairmax, à inexistência de um estudo de segurança robusto em crianças, à falta de dados farmacocinéticos (exposição sistémica) e à inexistência de um estudo de segurança de longo prazo. Os dados de ensaios *in vitro* sugerem que o Pulairmax tem uma deposição aumentada que conduz a uma exposição aumentada, em particular em doentes com uma baixa capacidade inspiratória.

O CHMP considerou que a comparação de eventos adversos observados nos ensaios de eficácia era um meio de comparação inadequado do perfil de segurança entre o Pulairmax e o Pulmicort Turbuhaler, uma vez que os estudos não tinham sido concebidos para esse fim. Adicionalmente, os valores numéricos demonstraram uma incidência superior de eventos adversos em 4 estudos realizados em adultos, os quais levantaram mais dúvidas sobre a equivalência reivindicada. No que respeita ao estudo farmacocinético, um compromisso de conduzir um tal estudo não foi considerado suficiente para a aprovação deste medicamento.

O CHMP considerou que a questão das insuficiências metodológicas do estudo de segurança em crianças (00-BUD-01) não foi resolvida. O parecer do requerente de que as insuficiências metodológicas do estudo não afectam os resultados e a interpretação não foi considerado aceitável. É necessária a determinação de níveis iniciais de cortisol, dado que metade dos doentes já tinham recebido doses elevadas de budesonida antes da sua inclusão no estudo. Os resultados finais relativos aos níveis de cortisol não reflectem necessariamente o efeito deste tratamento estudado. Não é possível comparar dois tratamentos na ausência de resultados de níveis iniciais. Além disso, a ausência de potência para comparar os perfis de segurança a curto prazo entre os tratamentos não foi comentada pelo requerente.

FUNDAMENTOS DA SUSPENSÃO E DA RECUSA

Considerando que:

- Pulairmax 100, 200 e 400 µg pó para inalação não demonstrou ser equivalente ao medicamento de referência (Pulmicort Turbuhaler) no que respeita à eficácia e segurança através de uma metodologia adequada.

- a relação de benefício/risco do Pulairmax à posologia recomendada do medicamento de referência é desconhecida.

O CHMP recomendou a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado concedida e a recusa da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado para o Pulairmax e denominações associadas (*vide* Anexo I).

ANEXO III

CONDIÇÕES PARA O LEVANTAMENTO DA SUSPENSÃO

CONDIÇÕES PARA O LEVANTAMENTO DA SUSPENSÃO

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de referência, deverão garantir o cumprimento das seguintes condições pelos Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

- apresentar, num prazo de 18 meses, uma avaliação clínica apropriada demonstrando a equivalência terapêutica e a segurança entre o pó para inalação Pulairmax 100, 200, e 400µg e o Pulmicort Turbuhaler, com uma metodologia adequada, incluindo estudos de segurança de longo e curto prazos.