

## **Anexo I**

**Lista de medicamentos autorizados a nível nacional e pedidos de  
autorização de introdução no mercado**

**Anexo IA: Medicamentos para os quais se recomenda a manutenção das autorizações de introdução no mercado e pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos para os quais foi estabelecida bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE**

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Requerente</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Substância ativa</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Krka d.d., Novo mesto		Cefuroxim Krka 250mg Filmtabletten	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria	Krka d.d., Novo mesto		Cefuroxim Krka 500mg Filmtabletten	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	Krka d.d., Novo mesto		Furocef 250 mg film-coated tablets	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bulgária	Krka d.d., Novo mesto		Furocef 500 mg film-coated tablets	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Croácia	Krka - farma d.o.o.		Furocef 250 mg film-coated tablets	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Croácia	Krka - farma d.o.o.		Furocef 500 mg film- coated tablets	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan 250 mg	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan 500 mg	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Requerente</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Substância ativa</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Estónia	Krka d.d., Novo mesto		FUROCEF	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia	Krka d.d., Novo mesto		FUROCEF	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Krka d.d., Novo mesto		CEFUROXIME KRKA 250 mg, comprimé pelliculé	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Krka d.d., Novo mesto		CEFUROXIME KRKA 500 mg, comprimé pelliculé	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Alkem Pharma GmbH		Cefuroxim Alkem 250 mg Filmtabletten	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Alkem Pharma GmbH		Cefuroxim Alkem 500 mg Filmtabletten	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria	Krka d.d., Novo mesto		Furocef Krka 250 mg tablets	Cefuroxima	250 mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Krka d.d., Novo mesto		Furocef Krka 500 mg tablets	Cefuroxima	500 mg	Comprimido	Via oral
Letónia	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan 250 mg film-coated tablets	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan 500 mg film-coated tablets	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Requerente</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Substância ativa</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Lituânia	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia		SIA Ingen Pharma	Cefuroxime Ingen Pharma	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia		SIA Ingen Pharma	Cefuroxime Ingen Pharma	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Krka d.d., Novo mesto		Furocef	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia	Krka d.d., Novo mesto		Furocef	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Krka d.d., Novo mesto		Cefuroxima Krka	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal	Krka d.d., Novo mesto		Cefuroxima Krka	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Roméia	Krka d.d., Novo mesto		CEFUROXIME KRKA 250 mg, comprimate	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Requerente</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Substância ativa</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Roménia	Krka d.d., Novo mesto		CEFUROXIME KRKA 500 mg, comprimato	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Krka d.d., Novo mesto		Furocef 250 mg filmom obalené tablety	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia	Krka d.d., Novo mesto		Furocef 500 mg filmom obalené tablety	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslovénia	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslovénia	Krka d.d., Novo mesto		Ricefan	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Alkem Pharma GmbH		Cefuroxima 500 mg comprimidos recubiertos con película	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Alkem Pharma GmbH		Cefuroxima Alkem 250 mg comprimidos recubiertos con película	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Krka d.d., Novo mesto		Cefuroxima KRKA 250 mg comprimidos recubiertos con película	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Requerente</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Substância ativa</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Espanha	Krka d.d., Novo mesto		Cefuroxima KRKA 500 mg comprimidos recubiertos con película	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Alkem Pharma GmbH		Cefuroxime 250mg film-coated tablets	Cefuroxima	250 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Alkem Pharma GmbH		Cefuroxime 500mg film-coated tablets	Cefuroxima	500 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

**Anexo IB: Medicamentos para os quais se recomenda a suspensão das autorizações de introdução no mercado e pedidos de autorização de introdução no mercado que não satisfazem os critérios de autorização**

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Requerente</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Substância ativa</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
República Checa	Alkem Pharma GmbH		Riluzole Alkem 50 mg potahované tablety	Riluzol	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca		Orion Corporation	Ibuprofen Orion	Ibuprofeno	200 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca		Orion Corporation	Ibuprofen Orion	Ibuprofeno	400 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca		Orion Corporation	Ibuprofen Orion	Ibuprofeno	600 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha	Alkem Pharma GmbH		Riluzol Alkem 50 mg Filmtabletten	Riluzol	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha	Alkem Pharma GmbH		Riluzole 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Riluzol	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia		Orion Corporation	Ibuprofen Orion	Ibuprofeno	200 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia		Orion Corporation	Ibuprofen Orion	Ibuprofeno	400 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Requerente</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Substância ativa</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Suécia		Orion Corporation	Ibuprofen Orion	Ibuprofeno	600 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido	Alkem Pharma GmbH		Riluzole alkem 50 mg film-coated tablets	Riluzol	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral



## **Anexo II**

### **Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

O Instituto Federal para os Medicamentos e os Dispositivos Médicos (BfArM), da Alemanha, e a Inspeção de Cuidados de Saúde (IGZ), do Ministério da Saúde dos Países Baixos, efetuaram uma inspeção conjunta das BPC de 9 a 12 março de 2015 na Alkem Laboratories Limited, Departamento de Bioequivalência, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Taloja, Dist. Raigad - 410 208, Índia (referências da inspeção: BfArM: 2015 03 D/2015\_05\_D, NL: VGR-1005124). Foram inspecionados três ensaios de bioequivalência, dois realizados em 2013 e um realizado em 2014.

Os resultados da inspeção supracitada levantam dúvidas em relação à fiabilidade dos dados dos estudos de bioequivalência realizados entre 2013 e 2014 no local inspecionado. Ocorreu deturpação intencional dos dados nesse local em dois ensaios diferentes realizados em 2013 e 2014. Tal não foi evitado nem detetado pelo sistema de gestão da qualidade, que estava em vigor no local durante esse período de tempo. Estava implementado no local um sistema de gestão da qualidade geral que incluía uma unidade de garantia da qualidade que era responsável pelas partes clínica e bioanalítica do ensaio e que reportava ao diretor executivo da instituição.

Dado que o sistema de gestão da qualidade abrangia todas as partes do ensaio e foi detetada e reconhecida pelo local uma falha do sistema, em particular no que respeita à monitorização dos ECG, esse sistema foi considerado insuficiente pelo BfArM e não foi possível excluir a existência de falhas graves noutras áreas do ensaio, mesmo que não detetadas.

Por conseguinte, o BfArM considerou que isto afeta a fidedignidade dos dados gerados pelo local (clínicos e bioanalíticos) no período de tempo desde o início do primeiro estudo em março de 2013 até à data em que a inspeção ocorreu em março de 2015, pois tem de se assumir que nesse intervalo de tempo o sistema de gestão da qualidade não poderia detetar deficiências críticas no local, na medida em que só foram implementadas ações corretivas e preventivas (CAPA) após a inspeção.

Face aos elementos supracitados, o BfArM considerou que existia uma necessidade de tomada de ação a nível da UE. Em 8 de março de 2016, o BfArM iniciou uma consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e pediu ao CHMP para avaliar o potencial impacto dos resultados supra na relação benefício-risco dos pedidos de autorização de introdução no mercado e dos medicamentos autorizados com base em ensaios relevantes efetuados no local inspecionado entre março de 2013 e março de 2015, e para emitir uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

### **Resumo da avaliação científica**

Nos casos em que a bioequivalência não está 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 consideração o acima exposto, não é possível considerar positiva a relação benefício-risco dos medicamentos para os quais a bioequivalência não está estabelecida, dado que não se pode excluir a possibilidade de problemas de segurança/tolerabilidade ou eficácia.

Os titulares das autorizações de introdução no mercado (titulares das AIM) alegaram que os dados de farmacovigilância recolhidos sobre os seus medicamentos não indicaram nenhum problema que possa

ser atribuído a inexistência de bioequivalência, tal como eficácia reduzida ou segurança e tolerabilidade agravadas. Contudo, o CHMP é da opinião que a ausência de identificação de qualquer sinal de farmacovigilância não dá uma garantia suficiente, pois não está estabelecido que as atividades de farmacovigilância possam ser concebidas para detetar um sinal desse tipo.

Foi realçado que todas as CAPA acordadas após a inspeção do BfArM/da IGZ foram implementadas (para observações críticas) ou foi assumido o compromisso da sua implementação (para outras observações). Uma inspeção posterior da MHRA (março de 2016) também resultou numa observação crítica e em 2 observações importantes, para as quais já tinham sido acordadas CAPA com os inspetores. Embora a Alkem tenha concordado com as CAPA e se tenha comprometido a implementá-las após a inspeção conjunta das BPC em março de 2015, o facto de uma segunda inspeção em março de 2016 realizada pela MHRA ter identificado problemas críticos/importantes durante o período em questão demonstra ainda mais que o sistema de gestão da qualidade em vigor durante o período respeitante ao procedimento era subótimo. Por conseguinte, não é possível confiar nos dados gerados no local para estabelecer a bioequivalência dos medicamentos com o medicamento de referência da UE.

### Cefuroxima

Para os medicamentos que contêm cefuroxima afetados por esta revisão (Cefuroxima Alkem, Cefuroxima Krka e Cefuroxima Ingen Pharma), a bioequivalência com o medicamento de referência da UE foi estabelecida com base num estudo de bioequivalência alternativo realizado numa instituição diferente (estudo 0258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). Tendo avaliado o estudo alternativo, o CHMP considerou que o mesmo sustenta a bioequivalência destes medicamentos com o medicamento de referência Zinnat.

### Riluzol

Para o medicamento que contém riluzol afetado pela revisão (Riluzol Alkem), o titular da AIM forneceu alguns dados comparativos de dissolução para reivindicar que, dado que os perfis de dissolução em vários meios da cefuroxima e do riluzol são semelhantes aos dos medicamentos de referência, a probabilidade de os medicamentos serem bioequivalentes é elevada. O CHMP considerou esses dados; contudo, não é possível extrair quaisquer conclusões sobre a bioequivalência a partir de uma comparação simples dos perfis de dissolução.

O titular da AIM também apresentou um relatório de peritos com uma reavaliação do estudo original de bioequivalência efetuado pela Alkem, concluindo que não foram observadas anomalias nos dados de ECG. Face aos resultados da inspeção e à conclusão de que existia uma falha de todo o sistema de gestão da qualidade em vigor no local, apesar de os dados de ECG para este estudo específico não apresentarem anomalias, não é possível excluir a existência de falhas graves noutras partes do ensaio e não é possível confiar em nenhum dos dados gerados pelo local durante o período de março de 2013 a março de 2015.

Além disso, o titular da AIM apresentou dados para demonstrar que os medicamentos de referência dos EUA e da Austrália são semelhantes ao medicamento de referência da UE e que os estudos de bioequivalência que compararam o medicamento genérico de riluzol em análise com os medicamentos originais dos EUA e da Austrália determinaram a sua bioequivalência. Por conseguinte, é muito provável que o medicamento também seja bioequivalente ao medicamento de referência da UE.

Os argumentos do titular da AIM foram considerados, incluindo os resultados dos estudos com os medicamentos originais dos EUA e da Austrália. Contudo, os dados submetidos não vão de encontro à exigência de demonstrar a bioequivalência relativamente a um medicamento de referência da UE como exigido pelo artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE. Por conseguinte, o CHMP concluiu que a bioequivalência com o medicamento de referência da UE não está estabelecida para o Riluzol Alkem.

### Ibuprofeno

O requerente para o medicamento que contém ibuprofeno afetado pela revisão (Ibuprofeno Orion) não apresentou dados alternativos para estabelecer a bioequivalência relativamente a um medicamento de referência da UE. Por conseguinte, a bioequivalência com o medicamento de referência da UE não está estabelecida.

### Conclusões

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, não pode ser considerada positiva a relação benefício-risco destes medicamentos.

Consequentemente, o CHMP recomenda a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado para o Riluzol Alkem.

No que respeita ao pedido de autorização de introdução no mercado para Ibuprofeno Orion, o CHMP considera que o requerente não estabeleceu a bioequivalência com o medicamento de referência da UE, pelo que o pedido de autorização de introdução no mercado não preenche atualmente os critérios de autorização.

Foram apresentados dados alternativos para demonstrar a bioequivalência de Cefuroxima Alkem, Cefuroxima Krka e Cefuroxima Ingen Pharma com um medicamento de referência da UE. Tendo avaliado os dados alternativos, o CHMP recomenda a manutenção das autorizações de introdução no mercado de Cefuroxima Alkem e Cefuroxima Krka e conclui que, relativamente ao pedido de autorização de introdução no mercado de Cefuroxima Ingen Pharma, a bioequivalência foi demonstrada relativamente ao medicamento de referência da UE com base nos dados alternativos.

### **Fundamentos para o parecer do CHMP**

Considerando que:

- O Comité 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 Alkem Laboratories Limited durante o período entre março de 2013 e março de 2015;
- O Comité reviu todos os dados disponíveis e toda a informação fornecida pelos titulares das AIM/requerentes, bem como a informação fornecida pela Alkem Laboratories;
- O Comité 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 benefício-risco não é considerada favorável para:
  - Os medicamentos autorizados para os quais foram apresentados dados de bioequivalência alternativos ou uma justificação, mas que foram considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (Anexo IB);
  - Os pedidos de autorização de introdução no mercado para os quais não foram apresentados dados de bioequivalência alternativos ou uma justificação (Anexo IB).
- O Comité concluiu que, tanto para as autorizações de introdução no mercado como para os pedidos de autorização de introdução no mercado referidos no Anexo IA, existiam dados alternativos para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE.

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 IB) devem ser suspensas, pois os dados que sustentam as autorizações de introdução no mercado estão incorretos e a relação benefício-risco 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, conforme aplicável, 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 IB) não satisfazem os critérios de autorização, pois os dados que sustentam os pedidos de autorização de introdução no mercado estão incorretos e a relação benefício-risco destas autorizações de introdução no mercado não é considerada favorável nos termos do artigo 26.º da Diretiva 2001/83/CE.
- c. As autorizações de introdução no mercado dos medicamentos para os quais foi estabelecida a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (Anexo IA) devem ser mantidas, pois a relação benefício-risco destas autorizações de introdução no mercado é considerada favorável.
- d. Foi estabelecida a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE para os pedidos de autorização de introdução no mercado indicados no Anexo IA.

As condições impostas para o levantamento da suspensão das autorizações de introdução no mercado estão indicadas na secção 4 deste relatório.

### **Anexo III**

**Condições para o levantamento da suspensão da(s) Autorização(ões) de  
Introdução no Mercado**

## **Condições para o levantamento da suspensão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado**

Para o levantamento da suspensão das autorizações de introdução no mercado referidas no Anexo IB, as autoridades competentes devem garantir que as seguintes condições foram satisfeitas pelo(s) titular(es) das autorizações de introdução no mercado:

- Foi demonstrada bioequivalência relativamente ao 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).