

Anexo I
Lista de medicamentos e apresentações

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 16 mg, comprimé pelliculé ¹	16 mg	comprimido revestido por película	via oral
França	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 40 mg, comprimé pelliculé ¹	40 mg	comprimido revestido por película	via oral
França	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 55 mg, comprimé pelliculé ¹	55 mg	comprimido revestido por película	via oral
França	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 63 mg, comprimé pelliculé ¹	63 mg	comprimido revestido por película	via oral
França	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 79 mg, comprimé pelliculé ¹	79 mg	comprimido revestido por película	via oral

¹ Nome proposto não aceite pela Autoridade Nacional, nova proposta submetida pelo requerente pendente.

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
França	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 111 mg, comprimé pelliculé ²	111 mg	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 16 mg Filmtabletten	16 mg	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 16 mg Filmtabletten	16 mg	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 40 mg Filmtabletten	40 mg	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 40 mg Filmtabletten	40 mg	comprimido revestido por película	via oral

² Nome proposto não aceite pela Autoridade Nacional, nova proposta submetida pelo requerente pendente.

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 55 mg Filmtabletten	55 mg	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 55 mg Filmtabletten	55 mg	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 63 mg Filmtabletten	63 mg	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 63 mg Filmtabletten	63 mg	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 79 mg Filmtabletten	79 mg	comprimido revestido por película	via oral

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 79 mg Filmtabletten	79 mg	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 111 mg Filmtabletten	111 mg	comprimido revestido por película	via oral
Alemanha	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 111 mg Filmtabletten	111 mg	comprimido revestido por película	via oral
Hungria	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 16 mg filmtabletta	16 mg	comprimido revestido por película	via oral
Hungria	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 40 mg filmtabletta	40 mg	comprimido revestido por película	via oral

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Hungria	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 55 mg filmdabletta	55 mg	comprimido revestido por película	via oral
Hungria	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 63 mg filmdabletta	63 mg	comprimido revestido por película	via oral
Hungria	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 79 mg filmdabletta	79 mg	comprimido revestido por película	via oral
Hungria	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 111 mg filmdabletta	111 mg	comprimido revestido por película	via oral
Irlanda	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 16 mg film-coated tablets	16 mg	comprimido revestido por película	via oral

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Irlanda	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 40 mg film-coated tablets	40 mg	comprimido revestido por película	via oral
Irlanda	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 55 mg film-coated tablets	55 mg	comprimido revestido por película	via oral
Irlanda	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 63 mg film-coated tablets	63 mg	comprimido revestido por película	via oral
Irlanda	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 79 mg film-coated tablets	79 mg	comprimido revestido por película	via oral
Irlanda	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn 111 mg film-coated tablets	111 mg	comprimido revestido por película	via oral

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	16 mg	comprimido revestido por película	via oral
Itália	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	40 mg	comprimido revestido por película	via oral
Itália	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	55 mg	comprimido revestido por película	via oral
Itália	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	63 mg	comprimido revestido por película	via oral
Itália	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	79 mg	comprimido revestido por película	via oral

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	111 mg	comprimido revestido por película	via oral
Polónia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	16 mg	comprimido revestido por película	via oral
Polónia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	40 mg	comprimido revestido por película	via oral
Polónia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	55 mg	comprimido revestido por película	via oral
Polónia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	63 mg	comprimido revestido por película	via oral

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Polónia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	79 mg	comprimido revestido por película	via oral
Polónia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	111 mg	comprimido revestido por película	via oral
Portugal	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn	16 mg	comprimido revestido por película	via oral
Portugal	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn	40 mg	comprimido revestido por película	via oral
Portugal	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn	55 mg	comprimido revestido por película	via oral

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn	63 mg	comprimido revestido por película	via oral
Portugal	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn	79 mg	comprimido revestido por película	via oral
Portugal	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn	111 mg	comprimido revestido por película	via oral
Roménia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 16 mg comprimato filmate	16 mg	comprimido revestido por película	via oral
Roménia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 40 mg comprimato filmate	40 mg	comprimido revestido por película	via oral

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Roménia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 55 mg comprimato filmate	55 mg	comprimido revestido por película	via oral
Roménia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 63 mg comprimato filmate	63 mg	comprimido revestido por película	via oral
Roménia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 79 mg comprimato filmate	79 mg	comprimido revestido por película	via oral
Roménia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 111 mg comprimato filmate	111 mg	comprimido revestido por película	via oral
República Checa	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 16 mg	16 mg	comprimido revestido por película	via oral

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Checa	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 40 mg	40 mg	comprimido revestido por película	via oral
República Checa	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 55 mg	55 mg	comprimido revestido por película	via oral
República Checa	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 63 mg	63 mg	comprimido revestido por película	via oral
República Checa	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 79 mg	79 mg	comprimido revestido por película	via oral
República Checa	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph 111 mg	111 mg	comprimido revestido por película	via oral

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Suécia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn	16 mg	comprimido revestido por película	via oral
Suécia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	16 mg	comprimido revestido por película	via oral
Suécia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn	40 mg	comprimido revestido por película	via oral
Suécia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	40 mg	comprimido revestido por película	via oral
Suécia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn	55 mg	comprimido revestido por película	via oral

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Suécia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	55 mg	comprimido revestido por película	via oral
Suécia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn	63 mg	comprimido revestido por película	via oral
Suécia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	63 mg	comprimido revestido por película	via oral
Suécia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn	79 mg	comprimido revestido por película	via oral
Suécia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	79 mg	comprimido revestido por película	via oral

Estado-membro UE/EEE	Morada do Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Suécia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Anafezyn	111 mg	comprimido revestido por película	via oral
Suécia	Zentiva, k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Czech Republic	Daruph	111 mg	comprimido revestido por película	via oral

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Foi apresentado um pedido no âmbito do procedimento descentralizado de Daruph e Anafezyn e nomes associados, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, comprimido revestido por película em 31 de agosto de 2020.

A base jurídica ao abrigo da qual o pedido foi apresentado é o artigo 10.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE.

O pedido foi apresentado ao Estado-Membro de referência (EMR), a Suécia e os Estados-Membros interessados (EMI), DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01-06/DC) e para o pedido duplicado DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01-06/DC).

O medicamento de referência (RefMP) é Sprycel (dasatinib mono-hidratado) autorizado na Europa desde 2006.

O procedimento descentralizado (SE/H/2098/01-06/DC) e (SE/H/2099/01-06/DC) teve início em 29 de outubro de 2020.

No dia 210, as principais questões de segurança, bioequivalência/biodisponibilidade levantadas por IT e DE continuavam por resolver; por conseguinte, em 21 de outubro de 2021, a Suécia remeteu o procedimento para o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh), nos termos do artigo 29.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE. O procedimento de 60 dias do CMDh foi iniciado em 24 de outubro de 2021.

O dia 60 do procedimento no âmbito do CMDh foi o dia 22 de dezembro de 2021 e, uma vez que não foi possível chegar a acordo, o procedimento foi remetido para o CHMP.

Por conseguinte, o EMR Suécia desencadeou, em 23 de dezembro de 2021, um procedimento de consulta ao abrigo do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, com uma revisão posterior em 14 de janeiro de 2022. IT, DE e SK levantaram objeções relativamente à falta de bioequivalência de acordo com a diretriz específica do medicamento, às diferenças nas advertências em comparação com o medicamento de referência no que diz respeito ao uso concomitante de inibidores da bomba de prótons (IBP) e antagonistas da histamina-2 (H2), bem como ao potencial risco de erros de medicação associados aos medicamentos. Estas questões levantadas foram consideradas como constituindo um potencial risco grave para a saúde pública.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Foram levantadas três questões no procedimento de consulta, nomeadamente: 1) justificação adicional da ligação entre o medicamento solicitado e o medicamento de referência requerido; 2) o potencial risco de erros de medicação e o seu impacto na relação risco-benefício; 3) a diferença nas advertências sobre o uso concomitante de IBP/antagonistas de H2 em comparação com as advertências enumeradas para o medicamento de referência.

Relativamente ao primeiro ponto, o CHMP discutiu os **estudos 744/19 e 753/19** disponibilizados pelo requerente para apoiar o pedido híbrido para Daruph/Anafezyn:

- No **estudo 744/19**, em que a dosagem reduzida do medicamento em estudo foi comparada com a do medicamento de referência em jejum, foram cumpridos os critérios de bioequivalência convencionais. A seleção de participantes com normocloridria teve por objetivo normalizar as condições do estudo, tendo em conta um menor impacto do pH gástrico na biodisponibilidade do medicamento em estudo. Esta opção é aceitável para o CHMP, uma vez que o impacto da hipocloridria foi adequadamente caracterizado e que é menos provável que o

medicamento em estudo tenha reduzido a absorção, em comparação com o medicamento de referência.

- Foi observado um efeito alimentar inferior, em comparação com o medicamento de referência, no **estudo comparativo 753/19** em condições de ingestão de alimentos. A absorção de Daruph/Anafezyn manteve-se entre o grau de absorção do medicamento de referência em condições de alimentação e jejum. Uma vez que se trata de um medicamento híbrido, não são necessários critérios rigorosos de bioequivalência para o estudo em condições de alimentação; basta que a exposição no estado alimentado se encontre dentro dos intervalos observados com o medicamento de referência quando administrado com ou sem alimentos.

O PKWP foi consultado e concluiu que a exposição sistémica de Daruph/Anafezyn foi suficientemente caracterizada e comparada com a do medicamento de referência Sprycel (proporcionalidade da dose, efeito dos alimentos e probabilidade de interação com os IBP) para concluir que os medicamentos submetidos a pedido apresentam uma exposição sistémica mais consistente na ausência e na presença de IBP.

Globalmente, o CHMP concluiu que está estabelecida a ligação de Daruph/Anafezyn ao medicamento de referência.

Relativamente ao segundo ponto, uma vez que Daruph/Anafezyn utiliza dosagens diferentes em comparação com os outros medicamentos de dasatinib aprovados, o CHMP reconheceu um potencial risco de erros de medicação. Com efeito, em caso de mudança (embora não recomendada), a correspondência das dosagens entre Daruph/Anafezyn e outros medicamentos de dasatinib aprovados tem de ser compreendida pelos profissionais de saúde. Para responder a esta preocupação e às potenciais consequências clínicas, o requerente propôs medidas de minimização do risco de rotina (nome do medicamento único, advertências nas secções 4.2 e 4.4 do RCM, advertência na embalagem exterior) e medidas de minimização do risco adicionais (materiais educacionais para os profissionais de saúde). As medidas de minimização visam responder ao potencial risco de erro de medicação a todos os níveis: prescrição (nome do medicamento único, RCM, guia para os médicos prescritores), dispensa (nome do medicamento único, embalagem exterior, RCM, guia para os farmacêuticos) e administração (nome do medicamento único, embalagem exterior, folheto informativo). O CHMP considera aceitáveis as medidas de minimização do risco propostas e o acompanhamento pós-comercialização da eficácia destas medidas através da comunicação periódica nos relatórios periódicos de segurança (RPS).

No último ponto, o uso concomitante de IBP/antagonistas de H₂ não é recomendado com o medicamento de referência devido ao risco de diminuição da exposição a dasatinib. No entanto, o **estudo de interação 754/19** de Daruph/Anafezyn com omeprazol indica uma alteração média da exposição diminuída de, no máximo, 20 % de dasatinib. A extensão da diminuição encontra-se no mesmo intervalo da interação com dexametasona, que foi considerada «provavelmente não clinicamente relevante» para o medicamento de referência. Por conseguinte, o CHMP concordou com o requerente que os resultados do **estudo 754/19**, juntamente com a justificação baseada na extrapolação, suportam uma alteração das advertências em comparação com o medicamento de referência quanto ao uso concomitante com IBP/H₂ relativamente ao risco de exposição reduzida de dasatinib através da inclusão dos resultados do **estudo 754/19** na da secção 4.5 do RCM e a possibilidade de administração concomitante na secção 4.4 do RCM.

Em conclusão, o CHMP reconheceu o potencial risco de erros de medicação de Daruph/Anafezyn, bem como as medidas de minimização do risco de rotina e adicionais propostas. Além disso, o CHMP teve em consideração as potenciais características farmacocinéticas vantajosas de Daruph/Anafezyn no contexto clínico da LMC/LMA, para doentes com necessidade de tratamento concomitante com bloqueadores de IBP/H₂. O CHMP considerou globalmente que a relação risco-benefício é favorável.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité considerou a totalidade dos dados submetidos e apresentados numa explicação oral pelo requerente em relação às objeções levantadas sobre os potenciais riscos graves para a saúde pública.
- O Comité entendeu que os resultados dos estudos comparativos de biodisponibilidade em condições de jejum e de alimentação são suficientes para estabelecer a ligação com o medicamento de referência.
- O Comité considerou que o potencial risco de erro de medicação é suficientemente abordado através de medidas de minimização do risco, que consistem no nome do medicamento único, advertências na embalagem exterior, no RCM e no folheto informativo, além do guia do profissional de saúde.
- O Comité considerou que os resultados do estudo de interação medicamentosa com omeprazol e a sua extrapolação para outros IBP e antagonistas de H2 são provas suficientes para suportar diferenças nas advertências em comparação com o medicamento de referência no que diz respeito ao uso concomitante de IBP e antagonistas de H2.

Consequentemente, o Comité considera que a relação risco-benefício de Daruph e Anafezyn e nomes associados é favorável e recomenda, por conseguinte, a concessão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado para os medicamentos referidos no Anexo I do parecer do CHMP. A informação do medicamento mantém-se conforme a versão final obtida durante o procedimento no âmbito do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III do parecer do CHMP.

Anexo III

Informação do medicamento

Nota:

Esta informação do medicamento resulta do procedimento de consulta ao qual diz respeito a referida decisão da Comissão.

A informação do medicamento poderá ser subsequentemente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos definidos no capítulo 4 do título III da Diretiva 2001/83/CE.

Informação do medicamento

A informação do medicamento válida é a versão final obtida durante o procedimento do grupo de coordenação.