

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagens, via de administração dos medicamentos, do requerente titular da autorização de introdução no mercado nos estados-membros

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Actavis Group PTC ehf. Reykjavikurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Leflunomid Actavis 10 mg Filmtabletten	10 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Actavis Group PTC ehf. Reykjavikurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Leflunomid Actavis 100 mg Filmtabletten	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Actavis Group PTC ehf. Reykjavikurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Leflunomid Actavis 20 mg Filmtabletten	20 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
República Checa	Actavis Group PTC ehf. Reykjavikurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	LEFLUNOMID ACTAVIS 10 MG	10 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
República Checa	Actavis Group PTC ehf. Reykjavikurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	LEFLUNOMID ACTAVIS 100 MG	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
República Checa	Actavis Group PTC ehf. Reykjavikurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	LEFLUNOMID ACTAVIS 20 MG	20 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Holanda	Actavis Group PTC ehf. Reykjavikurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Leflunomide Actavis 10 mg, filmomhulde tabletten	10 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Holanda	Actavis Group PTC ehf. Reykjavikurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Leflunomide Actavis 100 mg, filmomhulde tabletten	100 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Holanda	Actavis Group PTC ehf. Reykjavikurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Iceland	Leflunomide Actavis 20 mg, filmomhulde tabletten	20 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Leflunomide Actavis (ver Anexo I)

O organismo norte-americano FDA (*Food and Drug Administration*) informou a Agência Europeia de Medicamentos de que, na sequência de uma inspeção, surgiram preocupações acerca da realização dos estudos bioanalíticos efetuados pelas instalações da Cetero Research em Houston (Texas, EUA), durante o período que decorreu de abril de 2005 a junho de 2010. A inspeção identificou exemplos significativos de falhas e violações dos regulamentos federais, incluindo falsificação de documentos e manipulação de amostras. Outros centros da Cetero Research não foram afetados. Na União Europeia, considerou-se que esta situação poderia vir a ter um potencial impacto nas Autorizações de Introdução no Mercado de uma série de medicamentos. A EMA, o CMD(h) e o CHMP deram início a um processo com o objetivo de identificar e avaliar todos os dossiês de medicamentos que incluíam estudos realizados nas instalações supramencionadas durante o período de tempo identificado. Em 1 de agosto de 2012, o Reino Unido desencadeou um processo de arbitragem nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos identificados autorizados a nível nacional. Foi solicitado ao CHMP que avaliasse se as deficiências na realização dos estudos bioanalíticos pelas instalações da Cetero Research em Houston (Texas, EUA) teriam impacto na relação risco-benefício dos medicamentos em questão e que emitisse um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos autorizados relativamente aos quais a Cetero Research, durante o período de tempo identificado, tinha realizado estudos ou analisado amostras, deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

O Leflunomide Actavis contém leflunomida, um inibidor da síntese da pirimidina pertencente à classe MARMD (medicamento antirreumático modificador da doença) de medicamentos, os quais são muito heterogêneos em termos químicos e farmacológicos. Está indicado no tratamento de doentes adultos com artrite psoriática ou artrite reumatoide ativa moderada a grave. O único estudo de bioequivalência essencial, 125-07, foi realizado em maio de 2008, nas instalações da Cetero Research em Houston. O Leflunomide Actavis está disponível na forma de comprimidos revestidos por película de 10 mg, 20 mg e 100 mg.

Em resposta à lista de perguntas apresentada pelo CHMP, o titular da AIM declarou que o medicamento Leflunomide Actavis nunca foi comercializado, não se encontrando disponível em qualquer mercado no momento presente. Atualmente, o titular da AIM encontra-se no processo de retirada das Autorizações de Introdução no Mercado em todos os Estados-Membros da UE e, por conseguinte, não forneceu quaisquer respostas à lista de perguntas do CHMP.

Em conclusão, o CHMP considerou que as potenciais deficiências na realização dos estudos bioanalíticos pelas instalações da Cetero Research invalidam o estudo de bioequivalência essencial. Por conseguinte, tendo em conta as sérias dúvidas relacionadas com a fiabilidade e a correção dos dados decorrentes do estudo de bioequivalência essencial crítico 125-07, apresentado para suportar a Autorização de Introdução no Mercado, e dada a ausência de um estudo de bioequivalência fiável concebido especificamente para estabelecer a bioequivalência do Leflunomide Actavis com o medicamento de referência da UE, o CHMP não pôde confirmar a bioequivalência do Leflunomide Actavis. O CHMP considerou ser necessário repetir o estudo de bioequivalência para confirmar as conclusões anteriores relativas à bioequivalência.

Conclusão geral e relação risco-benefício

Dado que o titular da AIM não forneceu dados em resposta à lista de perguntas do CHMP, este manteve sérias dúvidas quanto aos achados da inspeção realizada nas instalações da Cetero Research em Houston (Texas, EUA), relativamente à fiabilidade e à correção dos dados decorrentes do estudo de bioequivalência essencial crítico, apresentado para suportar a Autorização de Introdução no Mercado. Por conseguinte, e na ausência de um estudo de bioequivalência fiável concebido especificamente para estabelecer a bioequivalência do Leflunomide Actavis com o

medicamento de referência da UE, a relação risco-benefício do Leflunomide Actavis não pode ser considerada favorável.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado até serem disponibilizados dados de bioequivalência adequados.

Fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento efetuado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente ao Leflunomide Actavis e nomes associados.
- O Comité considerou que os dados disponíveis levantavam sérias dúvidas quanto à evidência da bioequivalência do Leflunomide Actavis e nomes associados com o medicamento de referência da UE tendo em conta as preocupações relacionadas com a fiabilidade dos dados, devido aos achados da inspeção às instalações da Cetero Research.
- O Comité considera que, tendo em conta as sérias dúvidas quanto à evidência da bioequivalência, não é possível confirmar a relação risco-benefício do Leflunomide Actavis e nomes associados.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para o Leflunomide Actavis e nomes associados dado que:

- a. a relação risco-benefício não pode ser considerada favorável, e
- b. os dados que suportam o pedido, nos termos do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, não podem ser considerados corretos.

As condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado estão indicadas no Anexo III do parecer do CHMP.

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

As autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelo titular da AIM:

O titular da AIM deve fornecer dados adequados e satisfatórios que confirmem a bioequivalência do seu medicamento com o medicamento de referência no período de um ano a contar da decisão emitida pela Comissão Europeia.