

Anexo I

Lista das denominações, forma(s) farmacêutica(s), dosagem(ns), via(s) de administração do(s) medicamento(s), do(s) requerente(s) titular(es) da(s) autorização(ões) de introdução no mercado nos estados-membros

Estado-Membro UE/EEE	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Bélgica	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometasone Sandoz 50 mcg/dosis neusspray, suspensie	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
República Checa	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mommox 0,05mg/dávku	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
Dinamarca	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometasone Sandoz	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
Estónia	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Nasometin	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal

Finlândia	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometasone furoate Sandoz	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
França	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	MOMETASONE Sandoz 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
Alemanha	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometasonfuroat Sandoz 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
Grécia	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometasone Furoate/Sandoz	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
Hungria	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometason Sandoz 50 mikrogramm/adag oldatos orrspray	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal

Itália	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	MOMETASONE FUROATO SANDOZ 50 microgrammi/erogazione, spray nasale	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
Luxemburgo	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometason Sandoz 50 mcg/dose spray nasale	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
Holanda	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometasonfuroaat Sandoz 50 microgram/dosis, neusspray, suspensie	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
Noruega	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometasone Sandoz	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
Polónia	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Nasometin	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal

Portugal	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometasona Sandoz	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
Roménia	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometazonă furoat Sandoz 50 micrograme/doza, spray nazal, suspensie	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
Eslováquia	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometasone Sandoz 50 mikrogramov	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
Eslovénia	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	FUMOMO 50 mikrogramov/vpih pršilo za nos, suspenzija	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
Espanha	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometasona Sandoz 50 mcg/dosis suspensión para nebulización nasal	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal

Suécia	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometasone Sandoz	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal
Reino Unido	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH Almere P.O. box 10332 1301 AH Almere The Netherlands	Mometasone Furoate 50micrograms/dose, nasal spray, suspension	50 microgramas/dose	Suspensão para pulverização nasal	Via nasal

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para o parecer positivo

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de Mometasone Furoate Sandoz e nomes associados (ver Anexo I)

O furoato de mometasona é um glucocorticoide tópico com propriedades anti-inflamatórias locais em doses que não são sistemicamente ativas. O Requerente submeteu um pedido relativo ao Mometasone Furoate Sandoz 50 mcg/dose, para o tratamento sintomático de rinite alérgica sazonal ou perene e de pólipos nasais, para pulverização nasal, incluído em dois tipos diferentes de nebulizadores (dispositivo 1 e dispositivo 2). O Requerente forneceu dados *in vitro* relativos a ambos os dispositivos. No entanto, apenas o dispositivo 1 foi investigado *in vivo*. Apesar de ambos os dispositivos terem sido considerados como passíveis de aprovação pelo Estado-Membro de Referência, os Estados-Membros Envolvidos (EME) que levantaram objeções não consideraram que os dados *in vitro* fossem um substituto válido para a equivalência de suspensões nasais, tendo considerado que a equivalência não tinha sido demonstrada no caso do dispositivo 2. Além disso, os EME que levantaram objeções manifestaram preocupações relacionadas com a metodologia estatística aplicada. Em fevereiro de 2012, foi desencadeado um procedimento previsto no n.º 4 do artigo 29.º.

O CHMP teve em consideração que o Requerente tinha recebido aconselhamento científico da parte do CHMP sobre o programa clínico, no qual era referido que, no caso de medicamentos de aplicação e ação local contendo componentes conhecidos, se poderia em princípio utilizar uma abordagem *in vitro* para a demonstração da equivalência, desde que essa abordagem fosse justificada. Dada a reduzida biodisponibilidade sistémica e a fraca absorção a partir do trato gastrointestinal do furoato de mometasona, o Requerente decidiu não realizar estudos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos, tendo em vez disso realizado estudos comparativos *in vitro* entre os medicamentos propostos e de referência, com ambos os dispositivos de administração. Tendo avaliado o desempenho dos nebulizadores e as propriedades da suspensão da nuvem de aerossol, o CHMP concordou que existem evidências adequadas de uma distribuição comparável do tamanho de partículas da suspensão da substância ativa entre os medicamentos propostos e o medicamento de referência. Concordou também que foram demonstrados padrões de deposição e localização comparáveis. Considerando que a distribuição do tamanho de partículas é um indicador adequado de dissolubilidade, o CHMP concluiu que as propriedades de dissolução dos medicamentos propostos e de referência são equivalentes, independentemente do nebulizador utilizado. Uma vez que o CHMP considerou que a taxa de dissolução determina a disponibilidade local da substância ativa, o CHMP concluiu também que os dados confirmam que as diferenças potenciais entre os medicamentos propostos e de referência não terão um impacto sobre a relação de benefício-risco dos medicamentos propostos. O CHMP considerou que este facto é apoiado pela evidência de uma eficácia terapêutica equivalente obtida do estudo clínico de fase III que comparou o medicamento proposto administrado com o dispositivo nebulizador 1 com o medicamento de referência.

O CHMP discutiu ainda as objeções levantadas quanto ao método estatístico usado na comparação *in vitro*. Os EME que levantaram objeções consideravam que os dados *in vitro* disponíveis não eram um substituto válido para a equivalência dos medicamentos, uma vez que a comparação tinha sido realizada através do método da Bioequivalência Populacional (BEP) que consiste num critério agregado em que as diferenças nas médias podem ser compensadas pelas diferenças na variabilidade. O método da BEP poderá, assim, ser mais permissivo que o método da Bioequivalência Média (BEM) descrito em *Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products*

(OIP).¹ Apesar de notar que o Requerente tinha apresentado justificações para a utilização do método da BEP, e que o seu uso sido previamente especificado quando aplicado, o CHMP considerou que a utilização do método da BEP em estudos de bioequivalência não é desejável, dado que pode levar à aceitação de níveis mais elevados de variabilidade entre os medicamentos. No entanto, neste caso específico, o CHMP considerou que a adequação dos métodos estatísticos aplicados tem uma importância secundária em comparação com a avaliação dos dados *in vitro* disponíveis, suportados pelos dados *in vivo* disponíveis, os quais foram considerados suficientes para se chegar a uma conclusão.

Tendo avaliado a totalidade dos dados disponíveis, o CHMP concluiu que a evidência de uma distribuição de tamanhos de partícula comparável, bem como do padrão e da localização da deposição entre os medicamentos propostos e de referência, indicam uma dissolubilidade comparável, a qual, por sua vez, é indicadora de uma segurança e eficácia comparáveis. Este facto é ainda apoiado pelos dados clínicos obtidos com o dispositivo nebulizador 1. Em conclusão, tendo em consideração o corpo total de evidências disponíveis, o CHMP considera que foi adequadamente demonstrado que as diferenças potenciais entre o medicamento proposto incluído quer no dispositivo nebulizador 1 quer no dispositivo nebulizador 2 e o medicamento de referência não afetam a segurança e eficácia dos medicamentos propostos e que a relação de benefício-risco dos medicamentos propostos é, por conseguinte, positiva.

Fundamentos para o parecer positivo

Considerando que

- O CHMP avaliou a totalidade dos dados submetidos pelo Requerente,
- O CHMP considerou que os resultados das comparações *in vitro* realizadas confirmam que a distribuição do tamanho de partículas e os padrões e a localização do depósito da suspensão no nariz dos medicamentos propostos e do medicamento de referência são comparáveis,
- O CHMP considerou que a distribuição do tamanho de partículas e o padrão e a localização do depósito são indicadores adequados da dissolubilidade, tendo, por conseguinte, concluído que os medicamentos propostos e o medicamento de referência têm propriedades de dissolução comparáveis,
- O CHMP considerou que foi adequadamente demonstrado que as diferenças potenciais entre o medicamento proposto introduzido no dispositivo nebulizador 1 ou no dispositivo nebulizador 2 e o medicamento de referência não afetam a segurança e eficácia dos medicamentos propostos, com base nas evidências *in vitro* disponíveis, e apoiadas por dados clínicos obtidos usando o medicamento proposto incluído no dispositivo nebulizador 1,
- O CHMP considerou que a relação de benefício-risco dos medicamentos propostos é positiva,

O CHMP recomendou a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado, para as quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo permanecem em conformidade com as versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III, relativamente ao Mometasone Furoate Sandoz e nomes associados (ver Anexo I).

¹ Orientação sobre os requisitos de documentação clínica para medicamentos inalados por via oral (OIP), incluindo os requisitos para a demonstração da equivalência terapêutica entre dois medicamentos inalados para utilização no tratamento da asma e da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) em adultos e para utilização no tratamento da asma em crianças e adolescentes (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, janeiro de 2009)

Anexo III

Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

As versões do Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo válidas são as versões finais obtidas durante o procedimento do grupo de Coordenação.