

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagens, via de administração dos medicamentos, titulares das autorizações de introdução no mercado nos estados membros

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A-1210 Wien Austria	Genotropin 12 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	12 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Áustria	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A-1210 Wien Austria	Genotropin 5,3 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	5,3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Áustria	Pfizer Corpoation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A-1210 Wien Austria	Genotropin MiniQuick 0,2 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	0,2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm	1,3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm	5,0 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm	5,3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm	12 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	0,2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	0,4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	0,6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	0,8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,0 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	1,8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Bélgica	PFIZER S.A. Boulevard de la Plaine, 17 1050 Brussels Belgium	Genotonorm MiniQuick	2,0 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin	1,3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin	5 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin	5,3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin	12 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	0,2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	0,4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	0,6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	0,8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,0 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	1,8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Denmark	Genotropin Miniquick	2,0 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Finlândia	Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finland	Genotropin	5 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Finlândia	Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finland	Genotropin	12 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
França	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM 5mg, poudre et solvant pour solution injectable	5 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
França	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM 5,3 mg, poudre et solvant pour solution injectable	5,3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
França	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM 12mg, poudre et solvant pour solution injectable	12 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
França	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 0,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable	0,2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
França	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 0,4 mg, poudre et solvant pour solution injectable	0,4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
França	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 0,6 mg, poudre et solvant pour solution injectable	0,6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
França	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 0,8 mg, poudre et solvant pour solution injectable	0,8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
França	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 1 mg, poudre et solvant pour solution injectable	1 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
França	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 1,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable	1,2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
França	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 1,4 mg, poudre et solvant pour solution injectable	1,4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
França	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 1,6 mg, poudre et solvant pour solution injectable	1,6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
França	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 1,8 mg, poudre et solvant pour solution injectable	1,8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
França	Pfizer Holding France, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris France	GENOTONORM MINIQUICK 2 mg, poudre et solvant pour solution injectable	2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Genotropin 5 mg/ml	5.0 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Genotropin 5,3 mg/ml	5.3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Genotropin 12 mg/ml	12.0 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 0,2 mg	0.2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 0,4 mg	0.4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 0,6 mg	0.6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 0,8 mg	0.8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 1,0 mg	1.0 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 1,2 mg	1.2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 1.4 mg	1.4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 1,6 mg	1.6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin	GENOTROPIN MiniQuick 1,8 mg	1.8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	GENOTROPIN MiniQuick 2,0 mg	2.0 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Grécia	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	1mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Grécia	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	1,4mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Grécia	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	2mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Grécia	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	5mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Grécia	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN (WITH PRESERVATIVE)	5,3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Grécia	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN (WITH PRESERVATIVE)	12mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Grécia	PFIZER HELLAS A.E. MESSOGHION AVE. 243 15451 NEO PSYCHIKO Greece	GENOTROPIN	1,3mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN 5.3MG	5.3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Irlanda	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN 12MG	12 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Irlanda	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.2 MG	0.2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Irlanda	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.4 MG	0.4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Irlanda	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.6 MG	0.6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Irlanda	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.8 MG	0.8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1 MG	1 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Irlanda	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.2 MG	1.2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Irlanda	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.4 MG	1.4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Irlanda	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.6 MG	1.6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Irlanda	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.8 MG	1.8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Irlanda	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 2 MG	2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin	5,3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin	12 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	0,2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	0,4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	0,6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	0,8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1,2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1,4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1,6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	1,8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Itália	Pfizer Italia S.r.l. Via Valbondione 113 00188 Rome Italy	Genotropin Miniquick	2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Luxemburgo	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm	1.3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Luxemburgo	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm	5mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Luxemburgo	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm	5.3mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Luxemburgo	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm	12mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Luxemburgo	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	0,2mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Luxemburgo	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	0,4mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Luxemburgo	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	0,6mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Luxemburgo	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	0,8mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Luxemburgo	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Luxemburgo	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1,2mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Luxemburgo	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1,4mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Luxemburgo	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1,6mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Luxemburgo	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	1,8mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Luxemburgo	Pfizer SA 17, Boulevard de la Plaine B-1050 Bruxelles Belgium	Genotonorm Miniquick	2mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Países Baixos	Pfizer BV Postbus 37 2900AA Capelle aan den IJssel The Netherlands	Genotropin 5 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	5mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Países Baixos	Pfizer BV Postbus 37 2900AA Capelle aan den IJssel The Netherlands	Genotropin 12mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	12mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin 1,3 mg	1.3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin 12 mg	12 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin 5,3 mg	5.3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Mixer	5.3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	0.2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	0.4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	0.6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	0.8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1.2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1.4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1.6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Miniquick	1.8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin Mixer	1.3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Genotropin	5 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Espanha	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM KABIPEN 12 mg polvo y disolvente para solución inyectable	12mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Espanha	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM KABIPEN 5,3 mg polvo y disolvente para solución inyectable	5,3mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Espanha	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 0,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable	0,2mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable	0,4mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Espanha	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 0,6 mg polvo y disolvente para solución inyectable	0,6mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Espanha	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 0,8 mg polvo y disolvente para solución inyectable	0,8mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Espanha	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 1 mg polvo y disolvente para solución inyectable	1mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Espanha	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable	1,2mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Espanha	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 1,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable	1,4mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 1,6 mg polvo y disolvente para solución inyectable	1,6mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Espanha	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 1,8 mg polvo y disolvente para solución inyectable	1,8mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Espanha	PFIZER, S.A. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 MADRID Spain	GENOTONORM MINIQUICK 2 mg polvo y disolvente para solución inyectable	2mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Suécia	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin	5.3 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Suécia	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin	12 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Suécia	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin	5 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Suécia	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	0,2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	0,4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Suécia	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	0,6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Suécia	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	0,8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Suécia	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Suécia	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1,2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Suécia	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1,4 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Suécia	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1,6 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Suécia	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	1,8 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Suécia	Pfizer AB , 191 90 Sollentuna, Sverige Sweden	Genotropin Mini Quick	2 mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN 5.3 MG	5.3mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Reino Unido	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN 12MG	12mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Reino Unido	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.2MG	0.2mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Reino Unido	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.4MG	0.4mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Reino Unido	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.6MG	0.6mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Reino Unido	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 0.8MG	0.8mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1MG	1mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Reino Unido	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.2MG	1.2mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Reino Unido	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.4MG	1.4mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Reino Unido	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.6MG	1.6mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Reino Unido	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 1.8MG	1.8mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea
Reino Unido	Pharmacia Laboratories Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	GENOTROPIN MINIQUICK 2MG	2mg	Pó e solvente para solução injectável	Via subcutânea

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a recusa apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Genotropin e nomes associados (ver Anexo I)

Genotropin e nomes associados é uma hormona do crescimento humana recombinante que recebeu uma autorização de introdução no mercado na União Europeia sob os diferentes nomes apresentados no Anexo I.

Em 30 de Julho de 2008, o titular da AIM submeteu uma alteração de tipo II através do procedimento de reconhecimento mútuo para Genotropin e nomes associados (DK/H/0012/001,004-6,008-024/II/118), com o objectivo de solicitar uma extensão das indicações.

Na medida em que os Estados-Membros de Referência e Envolvidos não conseguiram chegar a acordo quanto à alteração, em 28 de Outubro de 2009, os Países Baixos desencadearam o procedimento de arbitragem previsto no n.º 12 do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 1084/2003 da Comissão. Foi solicitado ao CHMP que desse o seu parecer quanto à possível alteração das autorizações de introdução no mercado por forma a incluírem a indicação:

Perturbação do crescimento em crianças com formas graves de artrite idiopática juvenil (AIJ), que requerem o tratamento a longo prazo com um glucocorticoide, para a melhoria do crescimento e da composição corporal. O diagnóstico de perturbação do crescimento deve ser confirmado por uma pontuação do desvio padrão (PDP) da altura actual <-2 ou uma PDP da velocidade do crescimento ≤ -1 , medidas ao longo de um período mínimo de 12 meses.

O procedimento foi iniciado em 17 de Novembro de 2009.

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é uma doença inflamatória que causa inchaço, sinovite, dor, rigidez e/ou sensibilização de uma ou mais articulações, podendo também causar inflamação de outros órgãos. A sua etiologia é, em grande medida, desconhecida, embora seja provável a importância dos factores auto-imunes. O diagnóstico é efectuado por exclusão de outras patologias específicas conhecidas que causam artrite e requer indícios objectivos de artrite com uma duração mínima de 6 semanas em crianças com idade inferior a 16 anos no momento do seu aparecimento.

É frequente as formas mais graves de AIJ exigirem uma terapêutica agressiva, com fármacos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARD), incluindo medicamentos biológicos, metotrexato, ciclosporina e glucocorticóides, para o controlo da inflamação, artrite e outras manifestações clínicas. Devido à natureza crónica da doença com surtos frequentes, é habitual ser necessária uma terapêutica a longo prazo com glucocorticóides após o diagnóstico inicial. O tratamento com glucocorticóides é necessário em cerca de 20 % dos doentes tratados de forma óptima. Ainda que resulte em melhorias significativas dos sinais e sintomas, a terapêutica com os glucocorticóides está invariavelmente associada a uma deficiência substancial do crescimento e a alterações da composição corporal na maioria das crianças tratadas.

O pedido submetido pelo titular da AIM incluiu 4 estudos patrocinados por empresas, incluindo 2 ensaios referenciais e 2 estudos por iniciativa do investigador:

O estudo referencial CTC-3 foi um estudo de fase 3, aberto, aleatorizado, controlado, com 36 meses de duração, prospectivo e de centro único, que avaliou o tratamento precoce com Genotropin *versus* controlos não tratados na prevenção do atraso do crescimento em crianças com AIJ grave que necessitam de terapêutica a longo prazo com um corticosteróide. O estudo incluiu um total de 30 doentes aleatorizados para receberem nenhum tratamento (controlos) ou Genotropin na dose de 0,066 mg/mg/dia.

O estudo referencial CTC-4 foi um estudo de fase 3, não aleatorizado, não controlado, com 36 meses de duração e aberto, que avaliou Genotropin em crianças pré-púberes ou púberes de baixa estatura secundária à terapêutica a longo prazo com um glucocorticoide para o tratamento da AIJ ou glomerulonefrite. O estudo foi realizado em 2 centros em França e incluiu um total de 30 participantes que receberam Genotropin na dose de 0,066 mg/kg/dia.

O estudo de suporte CTC-1 foi um estudo piloto não aleatorizado, não controlado, aberto, de centro único, que avaliou Genotropin em crianças pré-púberes de baixa estatura secundária à terapêutica a longo prazo com um glucocorticoide para o tratamento da AIJ. Um total de 15 doentes receberam Genotropin durante 12 meses na dose de 0,066 mg/kg/dia, seguidos por 12 meses sem o tratamento com Genotropin.

O estudo de suporte CTC-2 foi um estudo não aleatorizado, não controlado, aberto e de centro único, que avaliou Genotropin em crianças com AIJ e de baixa estatura secundária à terapêutica com um glucocorticoide. A população do estudo incluiu 13 crianças que tinham previamente terminado o estudo CTC-1. No CTC-2, todos os doentes receberam Genotropin 0,066 mg/kg/dia durante 36 meses.

Foram igualmente incluídos no pedido dois estudos iniciados por investigadores (Bechtold e Grote). Estes foram estudos aleatorizados e controlados que compararam Genotropin *versus* um grupo de controlo não tratado em crianças com AIJ com um atraso grave do crescimento. Os desenhos e os parâmetros de avaliação final de eficácia do estudo foram semelhantes aos dos estudos referenciais/de suporte, à excepção do uso de doses mais pequenas (0,029 -0,047 mg/kg/dia no estudo de Bechtold e 0,045 mg/kg/dia no estudo de Grote).

Eficácia

Apesar da recente introdução das terapêuticas biológicas como uma alternativa para os doentes com AIJ, continua a existir a necessidade médica de tratamento na população proposta. Os dados do registo alemão de AIJ indicam que, em 2007, cerca de 20 % dos 1941 doentes com idade inferior a 18 anos necessitaram de um tratamento sistémico continuado com um glucocorticoide. As terapêuticas biológicas não são eficazes em todos os doentes. Por conseguinte, ainda que, em termos absolutos, a população visada possa agora ser mais pequena do que no passado, continua a existir uma necessidade médica por satisfazer.

Contudo, mesmo que se aceite que a população elegível para o tratamento é limitada, a base de dados da eficácia em termos absolutos é pequena. Foram incluídos nos 6 estudos submetidos com o pedido um total de apenas 68 doentes tratados com Genotropin. Apenas 4 dos 6 estudos foram realizados pelo titular da AIM (os restantes foram estudos publicados iniciados por investigadores) e, desses 4, apenas 1 incluiu um grupo de controlo. Ainda que se reconheça que os dados de diferentes fontes parecem ser consistentes e apontem para um possível efeito positivo da hormona do crescimento na velocidade do crescimento nesta indicação, a verdade é que os dados existentes são demasiado limitados para se chegar a uma conclusão acerca da eficácia.

Seleccção da dose

A dose proposta, 0,047 mg/kg/dia, só foi utilizada num dos estudos publicados pelos investigadores. Esta dose não foi utilizada nos ensaios referenciais, nem nos ensaios de suporte. Por conseguinte, o Comité considerou que a eficácia na dose proposta para a indicação proposta não está adequadamente demonstrada.

Altura final

Em todos os estudos apresentados, a velocidade do crescimento aumentou com o tratamento com Genotropin acima dos valores de controlo e/ou iniciais. Contudo, os dados disponíveis sobre a altura final nos ensaios referenciais são muito limitados. Como tal, o benefício do tratamento na indicação proposta não foi adequadamente demonstrado. A maioria dos dados sobre a altura final provém de 13 doentes tratados com Genotropin no estudo de Bechtold, no qual não foram adequadamente abordados muitos dos factores causadores de confusão. Por conseguinte, não é possível extrair conclusões a partir desses dados.

Melhoria da composição corporal e densidade mineral óssea (DMO)

Nos estudos realizados pelo titular da AIM, não foi demonstrado um efeito claro e significativo da terapêutica com Genotropin na melhoria da composição corporal ou DMO.

Benefícios clínicos

Ainda que aceites em algumas das outras indicações (deficiência da hormona do crescimento), os benefícios de um aumento da altura para a qualidade de vida não foram claramente demonstrados nesta indicação. Os ensaios referenciais que fundamentam o pedido não incluem informações sobre a qualidade de vida, além da falta de informações sobre a altura final.

O Grupo de Aconselhamento Científico (SAG) sobre a Diabetes/Endocrinologia do CHMP foi consultado sobre estas questões e considerou que os dados eram sugestivos de um benefício a curto prazo da terapêutica. Contudo, existem poucas informações sobre a altura final, o que faz com que seja necessária uma extrapolação considerável para confirmar a eficácia nesta indicação. O SAG também referiu que, apesar de este tratamento representar potencialmente um benefício significativo para alguns doentes, os dados submetidos não demonstraram a ocorrência de

benefícios clínicos, como protecção contra a perda óssea, melhoria da massa corporal magra, força muscular ou bem-estar nos participantes nos estudos.

Segurança

Globalmente, nos estudos apresentados, o perfil de segurança foi comparável ao de outras indicações do Genotropin e consistente com a sua classe farmacológica.

Contudo, considerando a imunossupressão concomitante necessária na AIJ, o potencial para o desenvolvimento de doenças malignas pode ser mais elevado neste grupo de doentes do que noutras indicações. É necessário ter em conta que a IGF-1 inicial é, de um modo geral, baixa nos doentes com AIJ, podendo ser adicionalmente reduzida por esteróides. Desconhecem-se os efeitos a longo prazo da associação entre a hormona do crescimento e os corticosteróides, não tendo sido investigados nos estudos apresentados.

É bem conhecido o efeito diabetogénico agudo da hormona do crescimento. O estudo de Bechtold, o único no qual se utilizou a dose proposta (0,047 mg/kg/dia), não revelou quaisquer anomalias a nível da glicose. Contudo, a diabetes continua a ser uma preocupação nestes doentes, na medida em que se desconhecem e não foram investigados os efeitos a longo prazo da associação entre a hormona do crescimento e os corticosteróides.

O SAG sobre a Diabetes/Endocrinologia do CHMP foi consultado e expressou preocupações quanto à segurança do medicamento a longo prazo. Enquanto que a segurança aguda foi considerada motivo de pouca preocupação, a incerteza sobre a segurança a longo prazo foi realçada pelos especialistas do SAG.

Benefício-risco

Relativamente à segurança, existem preocupações quanto aos potenciais riscos a longo prazo associados ao tratamento com a hormona do crescimento (como a promoção tumoral ou a diabetes), que podem sofrer um agravamento nesta indicação com a administração concomitante prolongada dos corticosteróides. Os ensaios realizados não abordaram a questão da segurança a longo prazo da associação entre glucocorticóides e hormona do crescimento.

Nos ensaios referenciais realizados pelo titular da AIM, utilizou-se uma dose superior à proposta e, dado que só existem disponíveis dados extremamente limitados sobre a altura final, não foi demonstrada a relevância clínica do efeito.

Os dados dos ensaios patrocinados pelo titular da AIM, bem como do estudo de Bechtold, não conseguiram demonstrar um efeito clinicamente relevante na altura final, DMO e composição corporal. Além disso, não foram recolhidas informações sobre a qualidade de vida em qualquer um dos ensaios patrocinados. A ausência de tais informações faz com que os escassos dados disponíveis tenham um valor limitado. Não é claro o impacto do tratamento com a hormona do crescimento nestes parâmetros de avaliação final clinicamente relevantes, nesta indicação.

Com base no referido acima, o CHMP concluiu que o pedido não satisfaz os critérios para a autorização em termos de segurança e eficácia.

Fundamentos para a recusa

Considerando que

- o Comité teve em conta o procedimento de arbitragem previsto no n.º 12 do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 1084/2003 da Comissão,
- o Comité concluiu que existem potenciais riscos a longo prazo associados ao tratamento com a hormona do crescimento (como a promoção tumoral ou a diabetes), que podem sofrer um agravamento nesta indicação com a administração concomitante prolongada dos corticosteróides,
- o Comité concluiu que os titulares da Autorização de Introdução no Mercado não apresentaram dados que demonstrassem a eficácia do Genotropin na indicação proposta e para a posologia proposta,
- o Comité concluiu que o perfil de benefício/risco do medicamento na indicação proposta não é positivo,
- o Comité determinou, por conseguinte, que o pedido de alteração não satisfaz os critérios para autorização em termos de segurança e eficácia,

o CHMP recomendou a recusa da alteração das Autorizações de Introdução no Mercado.