

Anexo I
Lista de medicamentos e apresentações

Estado-Membro UE/EEE	Requerente nome da empresa, endereço	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Teor (concentração)
República Checa	Geiser Pharma, S.L. Camino Labiano 45B 31192 Mutilva Alta, Navarra, Spain	Flurbiprofen Sejmet	8.75 mg/dose	Solução para pulverização bucal	Via bucal	17,16 mg/ml
Países Baixos	Geiser Pharma, S.L. Camino Labiano 45B 31192 Mutilva Alta, Navarra, Spain	Flurbiprofen Sejmet 8,75 mg keelspray	8.75 mg/dose	Solução para pulverização bucal	Via bucal	17,16 mg/ml
Portugal	Geiser Pharma, S.L. Camino Labiano 45B 31192 Mutilva Alta, Navarra, Spain	Mentocaína Spray	8.75 mg/dose	Solução para pulverização bucal	Via bucal	17,16 mg/ml
Eslováquia	Geiser Pharma, S.L. Camino Labiano 45B 31192 Mutilva Alta, Navarra, Spain	Flurbiprofen Sejmet 8,75 mg orálna roztoková aerodisperzia	8.75 mg/dose	Solução para pulverização bucal	Via bucal	17,16 mg/ml
Espanha	Geiser Pharma, S.L. Camino Labiano 45B 31192 Mutilva Alta, Navarra, Spain	Flurbiprofeno Geiser 8,75 mg/dosis solución para pulverización bucal	8.75 mg/dose	Solução para pulverização bucal	Via bucal	17,16 mg/ml

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O requerente Geiser Pharma S.L. apresentou um pedido no âmbito do procedimento descentralizado para o Flurbiprofeno Geiser 8,75 mg solução para pulverização bucal e nomes associados (ES/H/0552/001/DC). O pedido foi apresentado nos termos do artigo 10.º, n.º 3 da Diretiva 2001/83/CE. O medicamento de referência foi o Strefen Direct 8,75 mg Oromucosal spray (UK/H/5072/001). O pedido para o Strefen Direct 8,75 mg Oromucosal spray foi apresentado nos termos do artigo 8.º, n.º 3 da Diretiva 2001/83/CE.

A indicação proposta é o «alívio sintomático a curto prazo da dor de garganta».

O medicamento originador é o Strepflam 8,75 Lozenges da Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, que está registado desde junho de 2001.

O flurbiprofeno pertence à classe dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), que têm propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. O medicamento inibe a síntese das prostaglandinas por inibição mista das enzimas COX-1/COX-2 com alguma seletividade para a COX-1.

De acordo com a norma orientadora sobre os estudos de equivalência para a demonstração da equivalência terapêutica de medicamentos com aplicação e ação locais no trato gastrointestinal (CPMP/EWP/239/95 Rev. 1), são considerados necessários ensaios pré-clínicos e clínicos para estabelecer a ligação entre o medicamento em estudo e o medicamento de referência, caso a definição de medicamento genérico não seja satisfeita.

No contexto de um pedido híbrido, são possíveis diferenças no que respeita ao medicamento de referência, desde que estas diferenças não afetem a equivalência terapêutica entre o medicamento de referência e o medicamento em estudo.

Para este pedido, a fim de demonstrar a equivalência terapêutica, o requerente apresentou estudos *in vitro*. Não foram contactados quaisquer estudos clínicos e, em vez disso, o requerente solicitou uma biodispensa.

Com base nos testes *in vitro*, foi demonstrada a equivalência entre o medicamento de referência e o medicamento em estudo no que respeita aos seguintes atributos de qualidade: quantidade de substância ativa em cada dose, a dimensão de partículas, a geometria da pluma e o padrão de pulverização. No entanto, existem algumas diferenças quantitativas e qualitativas entre os medicamentos, que dizem respeito:

- i) à concentração: 17,16 mg/ml no medicamento em estudo *versus* 16,20 mg/ml no medicamento de referência;
- ii) à quantidade de ciclodextrinas: a quantidade de ciclodextrinas é inferior no medicamento em estudo, em comparação com o medicamento de referência;
- iii) aos aromas: no medicamento em estudo é utilizado um aroma (cereja) em vez dos dois aromas utilizados no medicamento de referência (cereja e menta).

Durante o procedimento descentralizado (PDC) e o procedimento do CMDh, o EMR (ES) considerou que as diferenças acima mencionadas eram mínimas e sem impacto clínico na eficácia e segurança do medicamento em estudo. Por outro lado, a dispensa de estudos clínicos que sustentam a equivalência em termos de eficácia e a segurança foi questionada por um dos EME (Países Baixos) porque a diferença na concentração da substância ativa, a diferença qualitativa nos aromas e a diferença quantitativa nas ciclodextrinas, na sua opinião, podem ter um potencial impacto na eficácia e segurança do medicamento.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

O Flurbiprofeno Geiser 8,75 mg solução para pulverização bucal é um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE) com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. O medicamento inibe a síntese das prostaglandinas por inibição mista das enzimas COX-1/COX-2 com alguma seletividade para a COX-1. A indicação proposta é o alívio sintomático a curto prazo da dor de garganta.

Foi alegado que a equivalência terapêutica foi demonstrada apenas com base em dados *in vitro*. O requerente solicitou a dispensa da necessidade de realizar estudos clínicos.

O medicamento em estudo apresenta algumas diferenças quantitativas e qualitativas em relação ao medicamento de referência, nomeadamente:

- i) concentração diferente: 17,16 mg/ml no medicamento em estudo *versus* 16,20 mg/ml no medicamento de referência (diferença de 0,096 % no teor da substância ativa em peso/volume);
- ii) quantidade inferior de ciclodextrinas;
- iii) um aroma a menos: no medicamento em estudo é utilizado um aroma (cereja) em vez dos dois aromas utilizados no medicamento de referência (cereja e menta).

O presente procedimento de consulta foi desencadeado com base no fundamento de que a dispensa de estudos clínicos não está em conformidade com a «Norma orientadora sobre os estudos de equivalência para a demonstração da equivalência terapêutica de medicamentos com aplicação e ação locais no trato gastrointestinal» (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) e que as diferenças podem ter impacto no desempenho clínico do medicamento em estudo.

Os resultados dos testes *in vitro* realizados pelo requerente demonstraram equivalência nos atributos de qualidade críticos testados (conteúdo de atuação única, distribuição do tamanho da gotícula, partículas pequenas do medicamento, padrão de pulverização, geometria da pluma e preparação), sugerindo que as diferenças quantitativas e qualitativas entre o medicamento de referência e o medicamento em estudo não afetam a deposição da pulverização no local de ação (cavidade bucal).

Além disso, foi salientado que o originador demonstrou bioequivalência entre a solução para pulverização bucal (Strefen Direct 8,75 mg Oromucosal spray) e as pastilhas (Strepflam 8,75 mg Lozenges), para os quais existem diferenças mais significativas na formulação. Além disso, os dados publicados sublinham que formulações completamente diferentes de flurbiprofeno (por exemplo, pastilhas, granulado e pulverização bucal) aplicadas na cavidade oral demonstraram bioequivalência. Se foi estabelecida bioequivalência entre tais diferentes formulações, as diferenças mínimas no presente caso não afetarão o perfil farmacocinético e clínico do medicamento em estudo. Esta justificação foi aceite pelo CHMP.

No que se refere à concentração diferente (17,16 mg/ml vs. 16,20 mg/ml), observou-se que, devido aos diferentes volumes pulverizados (0,17 ml vs. 0,18 ml), a dose administrada é eventualmente a mesma. Espera-se que esta diferença mínima de concentração (5,93 %) seja ainda mais reduzida pela saliva disponível na boca. Além disso, o flurbiprofeno é um medicamento altamente permeável e passivamente absorvido, cuja permeabilidade não é alterada por uma diferença de concentração. Por conseguinte, esta diferença de concentração é considerada insignificante e clinicamente irrelevante, tendo em consideração que a mesma dose acaba por ser administrada localmente.

O CHMP considerou igualmente que a diferente quantidade de ciclodextrinas não é preocupante. Em primeiro lugar, do ponto de vista da segurança, é preferível uma quantidade inferior de ciclodextrinas. Em segundo lugar, o flurbiprofeno liga-se moderadamente às ciclodextrinas e a libertação da substância ativa é imediata quando entra em contacto com a membrana bucal. Os dados da literatura

(Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) demonstram que diferentes formulações de flurbiprofeno (pulverização bucal e pastilhas) apresentaram perfis de eficácia e segurança comparáveis, apesar da falta de ciclodextrinas das pastilhas, e foram igualmente tidos em consideração.

A remoção de um dos aromas da formulação foi discutida como um fator que poderia potencialmente afetar a secreção de saliva, resultando numa contribuição desigual para a ação local. O CHMP considerou que a remoção do aroma de menta é considerada clinicamente irrelevante neste caso específico. A secreção de saliva não tem um contributo relevante para o desempenho *in vivo* da pulverização bucal, uma vez que a maioria do conteúdo da pulverização é engolida como consequência do reflexo faríngeo causado pelo impacto da pulverização na garganta, sem tempo para ser afetado pela secreção de saliva. Assim, no cenário hipotético de uma diferença na quantidade de saliva produzida, isto não teria impacto na quantidade absorvida da substância ativa.

A avaliação foi realizada tendo em conta que se trata de um pedido híbrido nos termos do artigo 10.º, n.º 3 da Diretiva 2001/83/CE. São possíveis diferenças no que respeita ao medicamento de referência, desde que se demonstre que estas diferenças não afetam a equivalência terapêutica entre o medicamento de referência e o medicamento em estudo. O CHMP considerou que as diferenças observadas entre o medicamento de referência e o medicamento em estudo são mínimas e que o requerente demonstrou suficientemente a razão pela qual estas diferenças não afetam a eficácia, a segurança ou a absorção sistémica local do medicamento.

Reconhecendo que podem ser aceites desvios em relação à norma orientadora sobre os estudos de equivalência para a demonstração da equivalência terapêutica de medicamentos com aplicação e ação locais no trato gastrointestinal (CPMP/EWP/239/95 Rev.1), se se justificarem adequadamente e após ter revisto todos os dados submetidos e as respostas apresentadas pelo requerente, o CHMP considerou que a dispensa dos ensaios clínicos para demonstrar a equivalência terapêutica foi adequadamente fundamentada.

A relação benefício-risco do medicamento apresentado é considerada positiva.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- O Comité considerou 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 fornecidos pelo requerente relativos às objeções levantadas sobre o risco grave potencial para a saúde pública e as questões colocadas pelo CHMP;
- O Comité considerou o relatório de avaliação do (co-)relator;
- O Comité entendeu que os estudos *in vitro* e os dados bibliográficos apresentados demonstram suficientemente a segurança e a eficácia do medicamento.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco de Flurbiprofeno Geiser 8,75 mg solução para pulverização bucal e nomes associados é favorável, recomendando assim 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 subseqüentemente 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.