

Anexo I
Lista de medicamentos e apresentações

Estado Membro UE/EEE	Requerente	Nome de fantasia	Dose	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (concentração)
França	SIFI S.p.A. Via Ercole Patti 36 95025 - Aci Sant'Antonio (CT) Italy	GENOPTOL	1 mg/g	Gel oftálmico em recipiente unidose	Uso oftálmico	1 mg/g
Alemanha	SIFI S.p.A. Via Ercole Patti 36 95025 - Aci Sant'Antonio (CT) Italy	Gelisia	1 mg/g	Gel oftálmico em recipiente unidose	Uso oftálmico	1 mg/g
Itália	SIFI S.p.A. Via Ercole Patti 36 95025 - Aci Sant'Antonio (CT) Italy	GELISIA	1 mg/g	Gel oftálmico em recipiente unidose	Uso oftálmico	1 mg/g
Holanda	SIFI S.p.A. Via Ercole Patti 36 95025 - Aci Sant'Antonio (CT) Italy	Gelisia	1 mg/g	Gel oftálmico em recipiente unidose	Uso oftálmico	1 mg/g
Romênia	SIFI S.p.A. Via Ercole Patti 36 95025 - Aci Sant'Antonio (CT) Italy	GELISIA	1 mg/g	Gel oftálmico em recipiente unidose	Uso oftálmico	1 mg/g
Espanha	SIFI S.p.A. Via Ercole Patti 36 95025 - Aci Sant'Antonio (CT) Italy	TIMOLOL SIFI 1 MG/G GEL OFTALMICO	1 mg/g	Gel oftálmico em recipiente unidose	Uso oftálmico	1 mg/g

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Sobre o medicamento

Gelisia e nomes associados é um gel oftálmico com timolol 1 mg/g.

O timolol é um agente bloqueador não seletivo dos recetores adrenérgicos β_1 e β_2 . A hipertensão ocular ocorre com mais frequência como resultado de uma drenagem insuficiente do humor aquoso da câmara anterior. A consequente acumulação da pressão intraocular (PIO) é considerada como o fator de risco mais importante para o desenvolvimento e progressão do glaucoma, uma neuropatia ótica que resulta em cegueira (Johnson et al., 2010).

O glaucoma pode ser classificado como de ângulo aberto, de ângulo fechado ou congénito, sendo cada tipo subdividido em tipos primários e secundários se a causa subjacente do glaucoma puder ou não ser identificada. O mecanismo de ação pelo qual o timolol reduz a PIO está relacionado com a diminuição da formação de humor aquoso, mas o mecanismo exato não está claramente definido. No entanto, acredita-se que a sua ação seja mediada pela inibição da síntese aumentada de AMPc provocada pela estimulação β -adrenérgica endógena. Depois da administração oftálmica tópica, o timolol provoca o bloqueio beta adrenérgico sistémico no epitélio ciliar, inibindo a síntese de AMPc, o que leva à diminuição da produção de humor aquoso e, conseqüentemente, à redução da PIO (Nieminen et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

A administração tópica de timolol oftálmico, especialmente para a formulação aquosa, pode levar a um bloqueio beta adrenérgico sistémico, devido à absorção de timolol através do olho, por via do epitélio conjuntival, dos canais lacrimais, da mucosa nasal e do trato gastrointestinal na circulação sistémica, o que pode provocar efeitos cardiovasculares e respiratórios adversos (Nieminen et al., 2007; Volotinen et al., 2011). Desenvolveram-se formulações em gel de timolol oftálmico como uma alternativa às formulações aquosas, com o objetivo de reduzir a sua absorção sistémica e os conseqüentes efeitos adversos, mantendo a atividade terapêutica necessária (Nieminen et al., 2007).

Indicações propostas

Propõe-se a indicação de Gelisia e nomes associados para:

Redução da pressão intraocular elevada em doentes com:

- hipertensão ocular,
- glaucoma crónico de ângulo aberto.

A indicação está totalmente de acordo com o medicamento de referência Geltim.

Contexto regulamentar

O *Projeto de Norma Orientadora sobre a qualidade e a equivalência de medicamentos tópicos* (CHMP/QWP/708282/2018) descreve cenários em que os ensaios de equivalência de produtos tópicos podem apoiar uma reivindicação de equivalência terapêutica com medicamentos comparadores, no lugar de ensaios clínicos de equivalência terapêutica. A equivalência em relação à qualidade pode, quando aplicável, ser estabelecida utilizando dados comparativos com o medicamento comparador relativamente à forma farmacêutica, composição qualitativa e quantitativa, microestrutura/propriedades físicas e desempenho do medicamento (por exemplo, dissolução, teste de libertação *in vitro* e método de administração). Este processo é designado por «equivalência farmacêutica alargada» para efeitos da presente orientação.

O medicamento proposto continha inicialmente excipientes semelhantes ao medicamento de referência (formulação inicial). Durante a fase de avaliação PDC, o requerente reformulou o produto acabado (formulação comercial). Depois desta reformulação, a composição qualitativa de Gelisia gel oftálmico 1 mg/g é a mesma que a do medicamento de referência Geltim LP gel oftálmico 1 mg/g.

Para apoiar o pedido híbrido, o requerente apresentou dados para apoiar a equivalência farmacêutica alargada, que consistem em dados comparativos de aparência, cor, opalescência, tamanho das partículas, identificação do timolol, ensaio de timolol, pH, osmolalidade, viscosidade e substâncias relacionadas em três lotes do medicamento de referência e quatro lotes do medicamento em estudo, dos quais três foram feitos com a formulação inicial e um com a formulação final, tal como proposto para comercialização.

Os critérios de aceitação da equivalência farmacêutica alargada foram considerados cumpridos, em conformidade com a norma orientadora. Por conseguinte, não foi fornecido qualquer estudo de equivalência clínica.

O requerente alegou que não era possível ter uma análise estatística dos parâmetros aparência, cor, opalescência, tamanho das partículas e identificação, uma vez que os resultados não são numéricos, mas apenas declarados como em conformidade com o critério de aceitação, o que foi aceite. Além disso, para as substâncias relacionadas, os resultados são tão baixos que não é possível uma análise estatística; no entanto, observa-se que os perfis de impurezas são comparáveis.

A comparabilidade foi demonstrada para a osmolalidade, densidade e tensão superficial. No entanto, contrariamente ao EMR NL, tal não foi considerado possível pelo EMI ES para o parâmetro viscosidade, uma vez que foram fornecidos dados muito heterogêneos sem uma estratégia de amostragem adequada.

Globalmente, o EMI ES considerou a comparabilidade da viscosidade, o atributo de qualidade mais crítico, insuficientemente demonstrado, nomeadamente: a equivalência *in vitro* para o parâmetro viscosidade não tinha sido demonstrada com uma metodologia estatística adequada em linha com o *Documento de reflexão sobre a metodologia estatística para a avaliação comparativa dos atributos de qualidade no desenvolvimento de medicamentos*. Não houve «protocolo de comparação de dados dos atributos de qualidade» no qual foi definida a estratégia de amostragem que suscitou preocupações sobre a representatividade dos lotes utilizados; foram analisadas amostras inadequadas para avaliar a viscosidade durante o prazo de validade. Além disso, não foi possível chegar a acordo quanto à justificação da irrelevância clínica da viscosidade.

Além disso, em apoio deste pedido, o requerente realizou um ensaio de libertação *in vitro* (IVRT). O ensaio foi realizado de acordo com os princípios da norma orientadora supramencionada; no entanto, verificou-se que as informações fornecidas sobre o método não eram suficientes em relação às condições experimentais, à quantidade de amostra e à concretização das condições *sink*. Além disso, a validação do IVRT não foi discutida no que diz respeito à precisão intermediária, robustez e poder discriminatório.

O requerente justificou a não realização de estudos de robustez e precisão intermediária, uma vez que este ensaio não se destina a testes de rotina de CQ e só se realizou uma vez. Uma vez que o poder discriminatório não foi demonstrado, os resultados do ensaio IVRT só puderam ser considerados como de apoio. No entanto, os resultados confirmaram que não foi possível observar

uma diferença significativa entre o medicamento em estudo e o medicamento de referência no IVRT.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Foram levantadas três questões principais no procedimento de consulta do CHMP, referentes a 1) a equivalência *in vitro* entre o medicamento objeto do pedido e o medicamento de referência para o parâmetro viscosidade não foi demonstrada com uma metodologia estatística adequada referente ao *Documento de reflexão sobre a metodologia estatística para a avaliação comparativa dos atributos de qualidade no desenvolvimento do medicamento*; 2) a preocupação sobre a representatividade dos lotes utilizados para avaliar o parâmetro viscosidade; 3) a inaceitabilidade das justificações *post hoc* da irrelevância clínica da viscosidade.

No que diz respeito ao primeiro e ao segundo pontos, foi realizada uma comparação estatística adicional sobre a viscosidade através da combinação dos dados de estabilidade disponíveis sobre a viscosidade dinâmica do medicamento em estudo com os dados de viscosidade do medicamento em estudo e do medicamento de referência apresentados para a justificação do *biowaiver*, a fim de aumentar o tamanho da amostra e obter amostras de lotes com idade semelhante.

Considerando os dados disponíveis e os cálculos adicionais efetuados, o CHMP concluiu que a similaridade da viscosidade dos medicamentos em estudo e de referência foi estabelecida considerando todo o número de lotes disponíveis. Por conseguinte, de um modo geral, considerou-se demonstrada uma equivalência farmacêutica alargada.

Relativamente ao terceiro ponto, o CHMP também reconhece que a viscosidade pode não ser o fator limitador da libertação de timolol, e sabe-se da literatura (Zhu et al., 2008) que a viscosidade do medicamento acabado tem um impacto mínimo na absorção do timolol *in vivo*. No entanto, uma vez que a viscosidade é considerada um atributo de qualidade relevante, seria de esperar uma demonstração de similaridade.

Em conclusão, o CHMP considera que foi demonstrada a equivalência farmacêutica alargada, incluindo a viscosidade *vis-à-vis* e que, por sua vez, foi estabelecida a equivalência terapêutica de Gelisia e nomes associados ao medicamento de referência. Por conseguinte, o CHMP considera favorável a relação risco-benefício de Gelisia e nomes associados.

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 disponíveis em relação às objeções levantadas como um potencial risco grave para a saúde pública na demonstração da equivalência, especificamente no que se refere ao parâmetro de qualidade viscosidade.
- O Comité considerou que os dados disponíveis estabeleceram a equivalência terapêutica de Gelisia e nomes associados ao medicamento de referência com base numa demonstração de equivalência farmacêutica alargada.

Consequentemente, o Comité considera que a relação risco-benefício de Gelisia 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 do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III do parecer do CHMP.

Anexo III
Informação do medicamento

Informação do medicamento

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