

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS DO
MEDICAMENTO, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, REQUERENTES E TITULARES DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Dinamarca	KRKA Sverige AB, Göta Ark 175 Medborgarplatsen 25, 118 72 Stockholm, Suécia		Simvastatin Krka	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia		KRKA Sverige AB, Göta Ark 175 Medborgarplatsen 25, 118 72 Stockholm, Suécia	Simvastatin Krka	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega		KRKA Sverige AB, Göta Ark 175 Medborgarplatsen 25, 118 72 Stockholm, Suécia	Simvastatin Krka	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia		KRKA Sverige AB, Göta Ark 175 Medborgarplatsen 25, 118 72 Stockholm, Suécia	Simvastatin Krka	80 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A SUSPENSÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E RECUSA DA CONCESSÃO DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE SINVASTATINA KRKA

A sinvastatina é um análogo metilado da lovastatina. Os metabolitos da sinvastatina inibem a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, que catalisa uma etapa inicial limitante da velocidade na biossíntese do colesterol. A sinvastatina é, por conseguinte, um fármaco hipolipemiante utilizado para controlar os níveis elevados de colesterol e para prevenir a ocorrência de doenças cardiovasculares.

O requerente, a Krka Sverige AB, submeteu um pedido de reconhecimento mútuo para Sinvastatina Krka 80 mg comprimidos revestidos por película (sinvastatina) tendo por base a Autorização de Introdução no Mercado concedida pela Dinamarca. O requerente reivindicou uma similitude essencial com o medicamento inovador (Zocor 80 mg comprimidos revestidos por película da Merck Sharp & Dohme). Durante o procedimento de reconhecimento mútuo, as autoridades regulamentares finlandesas foram da opinião que a bioequivalência não fora demonstrada tal como exigido pelas directrizes actuais. A questão foi remetida para o CMD(h). Não se chegou a acordo no CMD(h) e procedeu-se a uma notificação de uma consulta de arbitragem para o CHMP.

Foram levantadas as seguintes questões relativamente a este pedido.

1) Na sequência da *Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)* (nota de orientação sobre a investigação da Biodisponibilidade e da Bioequivalência) e da *CHMP EWP-PK Subgroup Questions & Answers on the Bioavailability and Bioequivalence Guideline* (directriz relativa a perguntas e respostas sobre biodisponibilidade e bioequivalência do subgrupo de farmacocinética do grupo de trabalho de eficácia do CHMP) (EMEA/40326/2006), o CHMP considerou que a avaliação da biodisponibilidade e da bioequivalência se deveria ter baseado nas concentrações medidas da substância activa, a sinvastatina, e não do metabolito, o β -hidroxiácido de sinvastatina, tal como foi submetido. Além do mais, como o metabolito β -hidroxiácido de sinvastatina também contribui para a actividade global do medicamento, o CHMP recomendou a medição das concentrações plasmáticas tanto da substância activa como do metabolito activo e a sua avaliação em separado.

2) O CHMP considerou que a velocidade e a extensão da absorção da sinvastatina no medicamento Sinvastatina Krka comprimidos foram marcadamente diferentes relativamente à absorção da sinvastatina no medicamento de referência Zocor comprimidos. A concepção do estudo de bioequivalência em estado estacionário (estudo de bioequivalência 02397) não foi a ideal dado que não conseguiu detectar diferenças na absorção causadas por efeitos da formulação, como os metabolitos. Teriam sido preferíveis outras concepções, como a dose única “habitual” ou a dose única repetida, para dar uma resposta às reservas do CHMP.

3) O CHMP mostrou as suas reservas quanto às diferenças observadas entre a substância activa, a sinvastatina, e o metabolito activo, o β -hidroxiácido de sinvastatina, para os dois parâmetros farmacocinéticos, a C_{min} e a Flutuação. O requerente argumentou que tais diferenças não tinham relevância clinicamente significativa dado que a nota de orientação *Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence* não define de forma inequívoca se estes dois parâmetros nos estudos de bioequivalência em estado estacionário devem ser considerados como tão importantes quanto a $C_{máx}$ na avaliação da bioequivalência.

O requerente forneceu ainda resultados resumidos de três estudos clínicos de vigilância pós-comercialização (KKL0398, Estudos V2 e KMS48/2004) com uma dose diária máxima de 40 mg e uma duração de 10 a 12 semanas. Os resultados destes estudos corroboram de forma limitada a utilização da dosagem de comprimidos de 80 mg como tratamento contínuo.

FUNDAMENTOS DA RECUSA E SUSPENSÃO

Considerando que:

- a absorção da sinvastatina nos comprimidos do requerente é significativamente diferente da observada no medicamento de referência; as concentrações plasmáticas do principal metabolito activo, o β -hidroxiácido de sinvastatina, foram semelhantes para as duas formulações; e as concentrações plasmáticas de outros metabolitos activos são desconhecidas,
- a concepção de estado estacionário do estudo de bioequivalência reduz a possibilidade de detectar diferenças na absorção causadas pelo efeito da formulação,
- a avaliação da bioequivalência deve basear-se tanto nos dados da substância activa, a sinvastatina, como nos dados do principal metabolito activo, conforme indicado na nota de orientação *Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98), na *CHMP EWP-PK Subgroup Questions & Answers on the Bioavailability and Bioequivalence Guideline* (EMA/40326/2006) e nas respostas obtidas pelo subgrupo de Farmacocinética do grupo de trabalho de Eficácia (EMA/CHMP/EWP/466229/2007).

O CHMP concluiu que o medicamento do requerente não pode ser considerado bioequivalente ao medicamento de referência e, conseqüentemente, recomendou a recusa da concessão das Autorizações de Introdução no Mercado para Sinvastatina Krka 80 mg e a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado concedida para Sinvastatina Krka 80 mg, quando aplicável, sujeitas à seguinte condição:

- a bioequivalência com o medicamento de referência é demonstrada por meio de um estudo de biodisponibilidade adequado e os resultados desse estudo são submetidos às Autoridade Competentes Nacionais relevantes para uma avaliação adicional, no espaço de 18 meses.

ANEXO III

CONDIÇÕES PARA O LEVANTAMENTO DA SUSPENSÃO

CONDIÇÃO PARA O LEVANTAMENTO DA SUSPENSÃO

As Autoridades Competentes Nacionais, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, devem assegurar o cumprimento da seguinte condição por parte do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

- a bioequivalência com o medicamento de referência deve ser demonstrada por meio de um estudo de biodisponibilidade adequado e os resultados desse estudo devem ser submetidos às Autoridades Competentes Nacionais relevantes para uma avaliação adicional, no espaço de 18 meses.