

**Anexo II**  
**Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Se cree que los efectos terapéuticos del fármaco se deben a su efecto inhibitor de la enzima ciclooxigenasa, que da lugar a una importante reducción de la síntesis de prostaglandinas.

El ibuprofeno (por vía intravenosa) en adultos está indicado

- para el tratamiento sintomático de corta duración del dolor agudo moderado y
- para el tratamiento sintomático de corta duración de la fiebre,

cuando la administración por vía intravenosa (IV) está clínicamente justificada y cuando no son posibles otras vías de administración.

### Información general sobre el expediente y el procedimiento DCP

El procedimiento se refiere a una solicitud híbrida de autorización de comercialización para Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solución intravenosa para perfusión, presentada de conformidad con el artículo 10, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE. El medicamento de referencia (PGR) es Espidifen 400 mg granulado para solución oral de Zambon, S.A.U, aprobado en España el 3 de diciembre de 2006, y retirado después, desde el 26 de mayo de 2014.

La solicitud basada en el artículo 10, apartado 3, para Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solución para perfusión se presentó para introducir una forma farmacéutica diferente, vía de administración diferente e indicaciones terapéuticas diferentes respecto del medicamento de referencia de la UE.

En esta solicitud, el solicitante hizo referencia a otro fármaco ibuprofeno de 400 mg/100 ml en solución para perfusión, que también se ha autorizado con arreglo al artículo 10, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE y que tenía el mismo PGR que Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solución para perfusión. Para la solicitud relacionada con el producto autorizado, se estableció un puente con PGR (Espidifen, granulado para solución oral) con un estudio comparativo de bioequivalencia (BE)

No se han realizado estudios comparativos de biodisponibilidad para comparar Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solución para perfusión con el medicamento de referencia de la UE.

En apoyo de la eficacia y seguridad de Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solución para perfusión, el solicitante presentó también numerosas publicaciones científicas sobre las preparaciones intravenosas de ibuprofeno, en particular con el producto Caldolor (producto IV de ibuprofeno aprobado en EE. UU. en 2009).

El RCP propuesto para Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solución para perfusión es uniforme (p. ej., indicaciones y duración de la perfusión) con los RCP de otras formulaciones IV de Ibuprofeno. En el RCP también se tuvo en cuenta la última información publicada sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos que contienen ibuprofeno.

### En relación con los motivos del Estado miembro que planteó la objeción para denegar la solicitud de autorización de comercialización

El Estado miembro (EM) que planteó la objeción, Países Bajos, consideró que no se había establecido una relación riesgo/beneficio positiva para el producto solicitado, debido a la falta de datos sobre la extrapolación entre Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solución para perfusión y el PGR, y por ello no había garantías sobre la posibilidad de basarse en los datos pertinentes del expediente del producto de referencia. En consecuencia, los datos preclínicos y clínicos relacionados con el principio activo ibuprofeno, tal como se aporta en el expediente de este solicitante, deben considerarse insuficientes. Los Países Bajos solicitaron un procedimiento de arbitraje al Grupo de Coordinación de los

Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados — Medicamentos Humanos (CMDh). Dado que no pudo alcanzarse un acuerdo durante el procedimiento del CMDh, el problema sin resolver, que los Países Bajos consideraron un riesgo potencial grave para la salud pública (PSRPH), se remitió al CHMP.

### **Resumen general de la evaluación científica del CHMP**

El principio activo de Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solución para perfusión es ibuprofeno, una sustancia bien conocida que se emplea en la UE para administración oral desde hace más de 50 años y se presenta en forma de producto de venta sin receta desde hace más de 30 años, en un gran número de países, para el tratamiento de diversas enfermedades autolimitantes, como el alivio sintomático del dolor y la fiebre leves o moderados. El ibuprofeno tiene un amplio intervalo terapéutico entre 10 y 50 µg/ml, siendo la concentración sérica tóxica > 100 µg/ml.

El uso de ibuprofeno en régimen de ingreso o en condiciones posoperatorias se ha limitado previamente a la falta de una formulación parenteral disponible en condiciones comerciales. Entre tanto, en la UE hay varias soluciones para perfusión que contienen ibuprofeno.

La solicitud basada en el artículo 10, apartado 3, para Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solución para perfusión se presentó para introducir una forma farmacéutica diferente, vía de administración diferente e indicaciones terapéuticas diferentes respecto al medicamento de referencia de la UE. Es necesario establecer un puente con el medicamento de referencia para poder basarse en los resultados adecuados de las pruebas preclínicas y los ensayos clínicos generados con dicho PGR. Sin embargo, debido a la diferente vía de administración (por vía intravenosa frente a la vía oral), los estudios comparativos de biodisponibilidad aportan datos limitados sobre la seguridad y la eficacia y, por tanto, deben respaldarse con datos adicionales.

Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solución fue concebida para ser químicamente, terapéuticamente y funcionalmente equivalente a las demás soluciones para perfusión que contienen ibuprofeno, ya aprobadas en la UE. Se ha demostrado que no cabe esperar que los excipientes de Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solución para perfusión influyan en la administración de ibuprofeno, y estos productos se administran en el mismo período de tiempo (perfusión de 30 minutos). A la vista de la composición similar de las diferentes soluciones intravenosas y teniendo en cuenta la Directriz sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*), en la que se establece que, en este caso, no es necesario realizar un estudio de bioequivalencia en general, no se considera necesario realizar más estudios para la solicitud aquí mencionada.

El solicitante presentó datos publicados que demostraban que, con el tiempo de perfusión ajustado a 30 minutos, los IC del 90 % de la C<sub>max</sub> y el AUC están claramente dentro de los límites del margen de aceptación (80-125 %) cuando se comparaba una solución para administración intravenosa con el medicamento de referencia (es decir, Espidifen 400 mg gránulos para solución oral, Zambon). La formulación IV utilizada es comparable al producto que se solicita, basándose en la comparación de las características de calidad principales. Basándose en esto, el CHMP consideró que se ha establecido una relación entre el producto cuya solicitud se ha presentado y el medicamento de referencia, lo que permite confiar en los datos clínicos y no clínicos de este último.

Además, el CHMP tomó nota de varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados en los que se evaluó la eficacia del ibuprofeno IV en diferentes contextos clínicos en los que el dolor fue el síntoma o fiebre predominante como signo complementario (Southworth et al [2009], Singla et al [2010], Kroll et al [2011], Bernard et al [1997], Morris et al [2010], Krudsood et al [2010], Promes et al [2011]. En estos estudios participaron más de 1500 pacientes, de los cuales más de 700 fueron tratados con la

solución IV del ibuprofeno (p. ej., Caldolor). El CHMP considera que se han proporcionado suficientes datos bibliográficos que justifican las diferencias con respecto al medicamento de referencia (es decir, datos adicionales de eficacia y seguridad relacionados con la forma farmacéutica, la vía de administración y la indicación del producto solicitada y que no están contemplados en el expediente del medicamento de referencia).

En general, se han proporcionado datos suficientes que respalden las diferencias con respecto al medicamento de referencia (nueva vía de administración, forma farmacéutica e indicación) y para establecer la dependencia de los datos preclínicos y clínicos del medicamento de referencia.

Por tanto, el CHMP consideró que se ha confirmado la eficacia y seguridad del producto cuya solicitud se ha presentado en la indicación propuesta.

### **Motivos del dictamen del CHMP**

Considerando que:

- el Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE;
- El Comité ha examinado la totalidad de los datos presentados por el solicitante, por escrito y durante la explicación oral, en relación con las objeciones planteadas como un riesgo potencial grave para la salud pública tal y como se refleja en la notificación de esta consulta.
- El Comité consideró que se habían presentado datos suficientes para permitir establecer la relación entre el producto híbrido Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solución para perfusión frente al medicamento de referencia de la UE para basarse en los datos relevantes del expediente de este.
- El Comité también consideró que se han presentado datos suficientes que respaldan la eficacia y seguridad de la nueva forma farmacéutica, la vía de administración y la indicación terapéutica para Ibuprofeno Kabi.
- Por tanto, se considera bien establecida la eficacia y la seguridad de Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solución para perfusión.

En consecuencia, el Comité considera que la relación beneficio/riesgo de Ibuprofeno Kabi y denominaciones asociadas es favorable, por lo que recomienda la concesión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que se citan en el Anexo I del dictamen del CHMP. Se mantiene la información sobre el producto según la versión final acordada durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se menciona en el Anexo III del dictamen del CHMP.