

**Anexo II**  
**Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

O ibuprofeno é um derivado do ácido propiônico com atividade analgésica, anti-inflamatória e antipirética. Pensa-se que os efeitos terapêuticos do fármaco resultam do seu efeito inibitório sobre a enzima cicloxigenase, levando a uma redução acentuada da síntese das prostaglandinas.

O ibuprofeno (intravenoso) está indicado em adultos

- para o tratamento sintomático de curta duração da dor aguda moderada, e
- para o tratamento sintomático de curta duração da febre,

quando a administração por via intravenosa (IV) é clinicamente justificada e quando outras vias de administração não forem possíveis.

### Informações contextuais sobre o dossiê e o procedimento descentralizado (PDC)

O procedimento diz respeito a um pedido híbrido de autorização de introdução no mercado para Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solução para perfusão intravenosa, apresentado nos termos do artigo 10.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE. O medicamento de referência (MedRef) é o Espidifen 400 mg granulado para solução oral da Zambon, S.A.U, aprovado em Espanha em 3 de dezembro de 2006 e, entretanto, retirado do mercado em 26 de maio de 2014.

O pedido nos termos do artigo 10.º, n.º 3, para Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solução para perfusão foi apresentado para introduzir uma forma farmacêutica, via de administração e indicações terapêuticas diferentes relativamente ao medicamento de referência da UE.

Neste pedido, o requerente fez referência a outro medicamento de ibuprofeno 400 mg/100 ml solução para perfusão, que também foi autorizado em conformidade com o artigo 10.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE e que teve o mesmo MedRef que Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solução para perfusão. Para o pedido relativo ao medicamento autorizado, foi estabelecida uma ligação para o MedRef (Espidifen, granulado para solução oral) com um estudo de bioequivalência (BE) comparativo.

Não foi realizado nenhum estudo comparativo de biodisponibilidade que comparasse Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solução para perfusão com o medicamento de referência da UE.

Em apoio da eficácia e segurança de Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solução para perfusão, o requerente apresentou igualmente literatura publicada extensa relativa a preparações de ibuprofeno intravenoso, em particular com o medicamento Caldolor (medicamento de ibuprofeno IV aprovado nos EUA em 2009).

O RCM proposto para Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solução para perfusão é consistente (por ex., indicações, duração da perfusão) com os RCM de outras formulações de Ibuprofeno IV. No RCM foi igualmente tida em consideração a informação publicada mais recente sobre a segurança e eficácia dos medicamentos que contêm ibuprofeno.

### Sobre os fundamentos do Estado-Membro objetante para a recusa do pedido de autorização de introdução no mercado

O Estado-Membro (EM) objetante, os Países Baixos (NL), considerou que não tinha sido estabelecida uma relação benefício-risco positiva para o medicamento objeto do pedido devido à ausência de dados de ligação entre Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solução para perfusão e o MedRef e, como tal, não havia garantias quanto à possibilidade de ter como base os dados pertinentes do dossiê do medicamento de referência. Consequentemente, os dados pré-clínicos e clínicos relacionados com a substância ativa ibuprofeno, tal como apresentados no dossiê deste requerente, devem ser considerados insuficientes. Os Países Baixos solicitaram uma consulta ao Grupo de Coordenação para

os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh). Dado que não foi possível chegar a um acordo durante o procedimento do CMDh, a questão por resolver, que foi considerada um potencial risco grave para a saúde pública (PRGSP) pelos Países Baixos, foi remetida ao CHMP.

### **Resumo da avaliação científica pelo CHMP**

A substância ativa de Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solução para perfusão é o ibuprofeno, uma substância bem conhecida que se encontra em utilização clínica na UE para administração oral há mais de 50 anos e que está disponível como medicamento sem receita médica há mais de 30 anos num grande número de países para o tratamento de uma série de doenças autolimitadas, incluindo o alívio sintomático da dor ligeira a moderada e da febre. O ibuprofeno tem um amplo intervalo terapêutico entre 10 e 50 µg/ml, sendo a concentração sérica tóxica >100 µg/ml.

A utilização de ibuprofeno no contexto de hospitalização ou pós-operatório foi anteriormente limitada pela ausência de uma formulação parentérica comercialmente disponível. Entretanto, estão disponíveis na UE várias soluções para perfusão que contêm ibuprofeno.

O pedido nos termos do artigo 10.º, n. 3, para Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solução para perfusão foi apresentado para introduzir uma forma farmacêutica, via de administração e indicações diferentes em comparação com o medicamento de referência da UE. É necessária uma ligação com o medicamento de referência para poder ter como base os resultados adequados dos testes pré-clínicos e dos ensaios clínicos gerados com o MedRef mencionado. No entanto, devido à via de administração diferente (via intravenosa vs via oral), os estudos comparativos de biodisponibilidade fornecem evidências limitadas de segurança e eficácia e, consequentemente, têm de ser corroborados por dados adicionais.

Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solução para perfusão foi concebido para ser química, terapêutica e funcionalmente equivalente às outras soluções para perfusão que contêm ibuprofeno já aprovadas na UE. Foi demonstrado que não se prevê que os excipientes de Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solução para perfusão influenciem a absorção de ibuprofeno e estes medicamentos são administrados ao longo do mesmo período de tempo (perfusão de 30 minutos). Tendo em conta a composição similar das diferentes soluções intravenosas e tendo em consideração a norma orientadora sobre a investigação de bioequivalência (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*\*), em que se estabelece que, em geral, não é necessário um estudo de BE neste caso, não são considerados necessários mais estudos para o pedido aqui referido.

O requerente forneceu dados publicados que demonstram que, com o tempo de perfusão ajustado a 30 minutos, os IC de 90 % para a C<sub>máx</sub> e a AUC encontram-se dentro dos limites do intervalo aceite (80-125 %) quando se compara uma solução para administração intravenosa com o medicamento de referência (*i.e.* Espidifen 400 mg granulado para solução oral, Zambon). A formulação IV utilizada é comparável à do medicamento objeto do pedido, com base na comparação das principais características de qualidade. Com base nestes dados, o CHMP considerou que foi estabelecida uma ligação entre o medicamento objeto do pedido e o medicamento de referência, permitindo ter como base os dados clínicos e não clínicos do último.

Além disso, o CHMP tomou nota de vários ensaios clínicos aleatorizados e controlados nos quais foi avaliada a eficácia de Ibuprofeno IV em diferentes contextos clínicos, onde a dor era o sintoma predominante ou a febre como sinal acompanhante (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]). Estes estudos incluíram mais de 1500 doentes, dos quais mais de 700 foram tratados com uma

solução de Ibuprofeno IV (por ex., Caldolor). O CHMP considera que foram fornecidos dados da literatura suficientes para justificar as diferenças em relação ao medicamento de referência (ou seja, dados adicionais de eficácia e segurança relacionados com a forma farmacêutica, a via de administração e a indicação do medicamento objeto do pedido e que não estão abrangidos pelo dossiê do MedRef).

No global, foram fornecidos dados suficientes para sustentar as diferenças *versus* o medicamento de referência (nova via de administração, forma farmacêutica e indicação), bem como para estabelecer como base os dados pré-clínicos e clínicos do medicamento de referência.

O CHMP considerou, por conseguinte, que a eficácia e segurança do medicamento objeto do pedido na indicação proposta foram estabelecidas.

### **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 apresentados pelo requerente, tanto por escrito como durante uma explicação oral, relativos às objeções levantadas como potencial risco grave para a saúde pública, tal como refletido na notificação deste procedimento de consulta.
- O Comité considerou que foram apresentados dados suficientes para permitir estabelecer a ligação entre o medicamento híbrido Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solução para perfusão e o medicamento de referência da UE para poder ter como base os dados pertinentes do dossiê deste último.
- O Comité considerou ainda que foram apresentados dados suficientes em apoio da eficácia e segurança da nova forma farmacêutica, via de administração e indicação terapêutica para Ibuprofeno Kabi.
- Por conseguinte, consideram-se estabelecidas a eficácia e segurança de Ibuprofeno Kabi 400 mg/100 ml solução para perfusão.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco de Ibuprofeno Kabi 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 segundo a versão final obtida durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III do parecer do CHMP.