

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

## Conclusões científicas

O procedimento diz respeito a um pedido apresentado nos termos do artigo 10.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE, pedido genérico para Ibuprofeno NVT, 400 mg e cápsulas moles, e com base na Autorização de Introdução no Mercado concedida pela Lituânia em 8 de junho de 2022. O medicamento de referência é o Nurofen Rapid 400 mg.

Durante o procedimento de utilização repetida (RUP), a Espanha levantou questões importantes relativas à bioequivalência que também não foram resolvidas durante a reunião do Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado — medicamentos para uso humano (CMDh); por conseguinte, o procedimento foi remetido para o CHMP. Em 17 de novembro de 2023, a Lituânia desencadeou esta consulta ao abrigo do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE.

O Ibuprofeno NVT e nomes associados é uma cápsula mole que contém 400 mg de ibuprofeno. Trata-se de um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE) que atua através da prevenção da síntese de prostaglandinas, através da inibição competitiva e reversível das várias isoformas da ciclooxigenase (COX), tanto a nível periférico como no sistema nervoso central.

A indicação proposta do Ibuprofeno NVT é a seguinte : «alívio sintomático da dor ligeira a moderada, tais como dor de cabeça, dor dentária, dor no período/dismenorreia, dor muscular (contraturas) ou dores nas costas, estados febris. Este medicamento é indicado para adultos e crianças com mais de 12 anos de idade.»

A consulta foi desencadeada devido a diferentes pontos de vista sobre a diferença aceitável para o  $T_{max}$  mediano entre o medicamento solicitado e o medicamento de referência, Nurofen rápido de 400 mg de cápsulas mole, para serem considerados bioequivalentes. No caso em apreço, a Espanha considerou que faltava prova suficiente da bioequivalência demonstrada pelo medicamento genérico ao medicamento de referência e que, por conseguinte, existia um risco grave potencial para a saúde pública que impedia a autorização do medicamento.

### Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Após a revisão dos dados submetidos pelo requerente, o CHMP concluiu que a bioequivalência entre o medicamento genérico e o medicamento de referência não foi comprovada.

No momento da aplicação tanto dos procedimentos de uso descentralizado como de uso repetido, e no início da presente consulta, a orientação de bioequivalência específica do medicamento ibuprofeno (EMA/CHMP/356876/2017) em vigor já identificava a  $T_{máx}$  como um parâmetro farmacocinético (FC) importante a considerar na avaliação da bioequivalência de formulações de libertação imediata para uso oral contendo 200 mg a 800 mg de ibuprofeno; em particular, as referidas orientações específicas do medicamento exigiam que a  $T_{máx}$  entre o medicamento em teste e o medicamento de referência tivesse uma mediana e um intervalo comparáveis. No estudo apresentado, a bioequivalência com o medicamento de referência foi demonstrada para  $C_{max}$  e AUC, mas o  $T_{max}$  mediano não era comparável (uma mediana (1,27h) é quase duas vezes a outra (0,67h), o que se traduz numa diferença de 87,5 %). O CHMP também observou que a  $T_{máx}$  é indicativa da taxa de absorção com mais sensibilidade do que a  $C_{máx}$ , ao passo que a taxa de absorção determina o início da ação e é, por conseguinte, clinicamente relevante. A substituição do parâmetro  $T_{máx}$  *post hoc* por outro, o  $T_{início}$ , também não pode ser aceite pelo CHMP, por razões metodológicas.

À luz dos dados globais disponíveis, o CHMP considera que a bioequivalência entre o medicamento genérico e o medicamento de referência não está demonstrada e, conseqüentemente, considera que a relação benefício-risco do medicamento genérico é negativa.

Por conseguinte, o CHMP recomenda, conforme aplicável, a recusa do pedido de autorização de introdução no mercado abrangido pelo procedimento de uso repetido e a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado já concedidas. Para o levantamento da suspensão, a bioequivalência entre o medicamento genérico e o medicamento de referência deve ser demonstrada para todos os critérios (intervalo de confiança de 90 % : 80,00 – 125,00 % para a  $AUC_{0-t}$  e  $C_{máx}$ ; mediano comparável ( $\leq 20$  % de diferença, 80,00–125,00 %) e intervalo para  $T_{máx}$ ).

### **Fundamentos para o parecer do CHMP**

Considerando o seguinte:

- 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 fornecidos pelo requerente relativos às objeções levantadas sobre o risco grave potencial para a saúde pública.
- O Comité considerou que o  $T_{máx}$  mediano do medicamento genérico e do medicamento de referência não era comparável.
- O Comité concluiu que os dados disponíveis não estabeleciam a bioequivalência do Ibuprofeno NVT 400 mg de cápsula mole com o medicamento de referência.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco de Ibuprofeno NVT 400 mg cápsulas moles não é favorável.

Por conseguinte, o Comité recomenda a recusa do pedido de Autorização de Introdução no Mercado e a suspensão das autorizações de introdução no mercado existentes.

A condição para o levantamento da suspensão da (s) Autorização (ões) de Introdução no Mercado está definida no Anexo III do parecer do CHMP.