

Anexo I

Lista de medicamentos e apresentações

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome de fantasia	DCI + Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Estónia	NVT UAB Sodu G. 1 Kauno R. Sav. Linksmakalnio K. Kaunas County 53290 Lithuania		Ibuprofen NVT	ibuprofeno 400 mg	Cápsula mole	Via oral
França	Laboratoire Biogaran 15 Boulevard Charles De Gaulle 92700 Colombes France		Ibuprofene Biogaran Conseil 400 mg, capsule molle.	ibuprofeno 400 mg	Cápsula mole	Via oral
Letónia	UAB "NVT" Sodų st. 1, Linksmakalnio v., Kaunas r. LT-53290 Lithuania		Ibuprofen NVT 400 mg mīkstās kapsulas	ibuprofeno 400 mg	Cápsula mole	Via oral
Lituânia	JSC "NVT" Sodų st. 1, Linksmakalnio v., Kaunas r. LT-53290 Lithuania		Ibuprofen NVT 400 mg minkštosios kapsulės	ibuprofeno 400 mg	Cápsula mole	Via oral
Polónia	Ranbaxy (Poland) Sp. z o. o ul. Idzikowskiego 16, 00-710 Warszawa.		Paduden Express Forte - for 400mg	ibuprofeno 400 mg	Cápsula mole	Via oral
Roméia	Terapia SA Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca 400632 Romania		PADUDEN Express Forte 400 mg capsule moi	ibuprofeno 400 mg	Cápsula mole	Via oral

Espanha		Laboratorios Liconsa S.A. C/Dulcinea s/n, Alcalá de Henares, Madrid 28805 Spain	Ibuprofeno Liconsa 400 mg cápsulas blandas	ibuprofeno 400 mg	Cápsula mole	Via oral
---------	--	---	---	----------------------	--------------	----------

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 (≤ 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.

Anexo III

Condições para o levantamento da suspensão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Condições para o levantamento da suspensão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

As autoridades nacionais competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de referência, devem assegurar o cumprimento das seguintes condições por parte dos titulares da Autorização de Introdução no Mercado:

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_{max} ; mediano comparável (≤ 20 % de diferença, 80,00–125,00 %) e intervalo para T_{max}), em linha com a orientação.