

Anexo I
Lista de medicamentos e apresentações

Estado Membro EU/EEA	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (concentração)
Áustria	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Str. 1 Bad Homburg v.d.H. 61352 Germany	Ibuprofen Kabi 400 mg Infusionslösung	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	4 mg/ml
Bélgica	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Str. 1 Bad Homburg v.d.H. 61352 Alemanha	Ibuprofen Fresenius Kabi 400 mg oplossing voor infusie Ibuprofen Fresenius Kabi 400 mg solution pour perfusion Ibuprofen Fresenius Kabi 400 mg Infusionslösung	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	4 mg/ml
República Checa	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Str. 1 Bad Homburg v.d.H. 61352 Alemanha	Ibuprofen Kabi	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	4 mg/ml
Alemanha	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Str. 1 Bad Homburg v.d.H. 61352 Alemanha	Ibuprofen Kabi 400 mg Infusionslösung	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	4 mg/ml
Hungria	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Str. 1 Bad Homburg v.d.H. 61352 Alemanha	Ibuprofen Kabi 400 mg oldatos infúzió	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	4 mg/ml

Estado Membro EU/EEA	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (concentração)
Holanda	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Str. 1 Bad Homburg v.d.H. 61352 Alemanha	Ibuprofen Fresenius Kabi 400 mg oplossing voor infusie	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	4 mg/ml
Polónia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Str. 1 Bad Homburg v.d.H. 61352 Alemanha	Ibuprofen Kabi	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	4 mg/ml
Portugal	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Str. 1 Bad Homburg v.d.H. 61352 Alemanha	Ibuprofeno Kabi	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	4 mg/ml
Roménia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Str. 1 Bad Homburg v.d.H. 61352 Alemanha	Ibuprofen Kabi 400 mg soluție perfuzabilă	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	4 mg/ml

Estado Membro EU/EEA	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (concentração)
Eslováquia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Str. 1 Bad Homburg v.d.H. 61352 Alemanha	Ibuprofen Kabi 400 mg	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	4 mg/ml
Eslovénia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Str. 1 Bad Homburg v.d.H. 61352 Alemanha	Ibuprofen Kabi 400 mg raztopina za infundiranje	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	4 mg/ml
Espanha	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Str. 1 Bad Homburg v.d.H. 61352 Alemanha	Ibuprofeno Kabi 400 mg solución para perfusión	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	4 mg/ml
Reino Unido	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Else-Kröner-Str. 1 Bad Homburg v.d.H. 61352 Alemanha	Ibuprofen Kabi 400 mg Solution for Infusion	400 mg	Solução para perfusão	Via intravenosa	4 mg/ml

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O ibuprofeno é um derivado do ácido propiónico 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. 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, conseqüentemente, 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_{máx} 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.

Anexo III

Informações sobre o medicamento

Nota:

Esta informação do medicamento resulta do procedimento de consulta ao qual diz respeito a referida decisão da Comissão.

A informação do medicamento poderá ser subsequentemente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos definidos no capítulo 4 do título III da Diretiva 2001/83/CE.

Informações sobre o medicamento

A informação do medicamento válida é a versão final obtida durante o procedimento do grupo de coordenação.