

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Ибупрофен е производно на пропионова киселина с аналгетично, противовъзпалително и антипиретично действие. Смята се, че терапевтичните ефекти на лекарството са резултат от инхибиторния му ефект върху ензима циклооксигеназа, което води до значително намаляване на синтеза на простагландин.

Ибупрофен (интравенозно) е показан при възрастни

- за краткосрочно симптоматично лечение на остра умерена болка и
- за краткосрочно симптоматично лечение на повишена температура,

когато приложението по интравенозен (IV) път е клинично оправдано и когато не са възможни други пътища на въвеждане.

Съпътстваща информация за досието и децентрализираната процедура

Процедурата се отнася до хибридно заявление за разрешение за употреба на Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml интравенозен инфузионен разтвор, подадено съгласно член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО. Референтният лекарствен продукт (РЛП) е Espidifen 400 mg гранули за перорален разтвор от Zambon, S.A.U, одобрен в Испания на 3 декември 2006 г. и междувременно изтеглен на 26 май 2014 г.

Заявлението по член 10, параграф 3 за Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml инфузионен разтвор беше подадено, за да се въведат различна фармацевтична форма, път на въвеждане и терапевтични показания спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС.

В това заявление заявителят се позовава на друг съдържащ ибупрофен 400 mg/100 ml инфузионен разтвор, който също е разрешен съгласно член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО и има същия РЛП като Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml инфузионен разтвор. За заявлението, свързано с разрешения продукт, данните са съпоставени с РЛП (Espidifen, гранули за перорален разтвор) чрез сравнително проучване за биоеквивалентност.

Не е проведено сравнително проучване за бионаличност, сравняващо Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml инфузионен разтвор с референтния лекарствен продукт на ЕС.

В подкрепа на ефикасността и безопасността на Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml инфузионен разтвор заявителят представи също обширна публикувана литература за интравенозни препарати с ибупрофен, по-специално с продукта Caldolor (IV ибупрофен продукт, одобрен в САЩ през 2009 г.).

Предложената Кратка характеристика на продукта (КХП) за Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml инфузионен разтвор е съвместима (напр. показания, продължителност на инфузията) с КХП на други лекарствени форми на IV ибупрофен. В КХП беше взета предвид също последната публикувана информация относно безопасността и ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи ибупрофен.

Относно основанията на възразяващата държава членка за отказ на заявлението за разрешение за употреба

Възразяващата държава членка (ДЧ), Нидерландия (NL), счита, че не е установено положително съотношение полза/риск за заявения продукт поради липса на данни, свързващи Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml инфузионен разтвор и РЛП; поради това липсва уверение относно възможността да се разчита на съответните данни в досието на референтния продукт. Съответно предклиничните и клиничните данни, свързани с активното вещество ибупрофен, както са представени в досието на този заявител, следва да се считат за недостатъчни. NL поиска сезиране

на Координационната група за взаимно признаване и децентрализирани процедури — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh). Тъй като по време на процедурата за CMDh не беше постигнато споразумение, нерешеният въпрос, който Нидерландия считаше за потенциален сериозен риск за общественото здраве (PSRPH), CHMP беше сезиран по въпроса.

Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

Активното вещество в Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml инфузионен разтвор е ибупрофен, добре известно вещество, което е в клинична употреба в ЕС за перорално приложение повече от 50 години и което се предлага като продукт без рецепта (OTC) повече от 30 години в голям брой страни за лечение на редица самоограничаващи се състояния, включително симптоматично облекчаване на лека до умерена болка и повишена температура. Ибупрофенът има широк терапевтичен диапазон между 10 и 50 µg/ml, като токсичната серумна концентрация е >100 µg/ml.

Употребата на ибупрофен в амбулаторна или следоперативна обстановка преди това е била ограничена от липсата на налична в търговската мрежа парентерална лекарствена форма. Междувременно в ЕС са налични няколко инфузионни разтвора, съдържащи ибупрофен.

Заявлението по член 10, параграф 3 за Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml инфузионен разтвор беше подадено, за да се въведат различна фармацевтична форма, път на въвеждане и показания в сравнение с референтния лекарствен продукт на ЕС. Необходима е връзка с референтния лекарствен продукт, за да може да се разчита на подходящите резултати от предклинични тестове и клинични изпитвания, генерирани от посочения РЛП. Същевременно, поради различния път на въвеждане (интравенозен спрямо перорален път) сравнителните проучвания за бионаличност осигуряват ограничени доказателства за безопасност и ефикасност и следователно трябва да бъдат подкрепени от допълнителни данни.

Ibuprofen Kabi 400mg/100ml разтвор е предназначен да бъде химически, терапевтично и функционално еквивалентен на другите инфузионни разтвори, съдържащи ибупрофен, които вече са одобрени в ЕС. Доказано е, че помощните вещества в Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml инфузионен разтвор не се очаква да повлияят на доставката на ибупрофен и тези продукти се прилагат през същия период от време (30-минутна инфузия). Предвид сходния състав на различните венозни разтвори и като се вземат под внимание Указанията за изследване на биоеквивалентността (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), когато се предвижда, че като цяло в случая не се изискват проучвания за биоеквивалентност (BE), не се счита, че са необходими допълнителни проучвания за посоченото тук приложение.

Заявителят предостави публикувани данни, показващи, че при продължителност на инфузията, коригирана на 30 минути, 90 % CI на C_{max} и AUC са в границите на диапазона на приемане (80—125 %), при сравняване на разтвор за интравенозно прилагане *спрямо* референтния лекарствен продукт (т.е. Espidifen 400 mg гранули за перорален разтвор, Zambon). Използваният IV състав е съпоставим с прилагания продукт въз основа на сравнението на основните качествени характеристики. Въз основа на това CHMP счита, че е установена връзка между прилагания продукт и референтния лекарствен продукт, поради което може да се разчита на неклинични и клинични данни за последния.

В допълнение CHMP отбелязва няколко рандомизирани, контролирани клинични проучвания за оценка на ефикасността на IV ибупрофен в различни клинични условия, при които преобладаващият симптом е болка или повишена температура като придружаващ признак (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]. Тези проучвания са включвали 1500 пациенти, от които над 700 са лекувани с разтвор на IV ибупрофен (напр. Caldolor). CHMP счита, че са предоставени достатъчно литературни данни, за да се обосноват разликите спрямо референтния лекарствен продукт (т.е. допълнителни данни за ефикасност и безопасност, свързани с фармацевтичната форма, път на въвеждане и показания на заявения продукт и които не са обхванати от досието на РЛП).

Като цяло бяха предоставени достатъчно данни в подкрепа на разликите *спрямо* референтния лекарствен продукт (нов път на въвеждане, фармацевтична форма и показания), както и за установяване на надеждността на предклиничните и клиничните данни на референтния лекарствен продукт.

Поради това CHMP счита, че ефикасността и безопасността на прилагания продукт в предложеното указание са установени.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО.
- Комитетът разгледа съвкупността от данните, предоставени от заявителя, както в писмена форма, така и по време на устно обяснение във връзка с повдигнатите възражения като потенциален сериозен риск за общественото здраве, отразени в уведомлението за това сезиране.
- Комитетът счита, че са предоставени достатъчно данни, за да се позволи установяването на връзката между хибридният продукт Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml инфузионен разтвор срещу референтния лекарствен продукт на ЕС, за да се разчита на съответните данни в досието на последния.
- Комитетът счита също, че са представени достатъчно данни в подкрепа на ефикасността и безопасността на новата фармацевтична форма, път на въвеждане и терапевтични показания за Ibuprofen Kabi.
- Поради това ефикасността и безопасността на Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml инфузионен разтвор се считат за установени.

Вследствие на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Ibuprofen Kabi и свързаните с него имена е благоприятно и поради това препоръчва да се издаде(ат) разрешение(я) за употреба за лекарствените продукти, посочени в Приложение I към становището на CHMP. Информацията за продукта се запазва съгласно окончателната версия, одобрена по време на процедурата на координационната група, както е посочено в Приложение III към становището на CHMP.