

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Ibuprofen je derivát kyseliny propionové s analgetickými, protizánětlivými a antipyretickými účinky. Má se za to, že léčebný účinek přípravku vyplývá z jeho inhibičního účinku na enzym cyklooxygenázu, což vede k významnému snížení tvorby prostaglandinů.

Ibuprofen (k intravenóznímu podání) je indikován u dospělých

- při krátkodobé symptomatické léčbě akutní středně silné bolesti a
- při krátkodobé symptomatické léčbě horečky,

pokud je jeho podávání intravenózní cestou klinicky odůvodněné a pokud nejsou možné jiné způsoby podání.

Východí informace o dokumentaci a decentralizovaný postup registrace

Postup se týká hybridní žádosti o registraci pro přípravek Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml intravenózní infuzní roztok, která byla předložena podle čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES. Referenčním léčivým přípravkem je přípravek Espidifen 400 mg granule pro perorální roztok od společnosti Zambon, S.A.U., který byl schválen ve Španělsku dne 3. prosince 2006 a mezitím stažen dne 26. května 2014.

Žádost podle čl. 10 odst. 3 týkající se přípravku Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infuzní roztok byla předložena za účelem zavedení odlišné lékové formy, cesty podání a léčebných indikací referenčního léčivého přípravku v EU.

V této žádosti žadatel odkazoval na jiný přípravek ve formě infuzního roztoku obsahující ibuprofen o síle 400 mg / 100 ml, který byl také registrován podle čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES a který má stejný referenční léčivý přípravek jako přípravek Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infuzní roztok. Pro účely žádosti týkající se registrovaného přípravku byla pomocí srovnávací studie bioekvivalence stanovena ekvivalence s referenčním léčivým přípravkem (přípravkem Espidifen, granule pro perorální roztok).

Nebyla provedena žádná srovnávací studie biologické dostupnosti porovnávající přípravek Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infuzní roztok s referenčním léčivým přípravkem v EU.

Na doložení účinnosti a bezpečnosti přípravku Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infuzní roztok žadatel rovněž předložil rozsáhlou publikovanou odbornou literaturu týkající se intravenózních přípravků obsahujících ibuprofen, zejména pak týkající se přípravku Caldolor (intravenózního přípravku obsahujícího ibuprofen schváleného v USA v roce 2009).

Navrhovaný souhrn údajů o přípravku Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infuzní roztok je v souladu (např. pokud jde o indikace, dobu podávání infuze) se souhrny údajů o přípravku pro jiné intravenózní přípravky obsahující ibuprofen. V souhrnu údajů o přípravku byly zohledněny také nejnovější zveřejněné informace o bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků obsahujících ibuprofen.

Důvody namítajícího členského státu pro zamítnutí žádosti o registraci

Namítající členský stát, Nizozemsko, zastával názor, že u přípravku, pro který se podává žádost o registraci, nebyl stanoven příznivý poměr přínosů a rizik kvůli chybějícím údajům o ekvivalenci přípravku Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infuzní roztok a referenčního léčivého přípravku, a proto není zaručeno, že je možné spoléhat na relevantní údaje uvedené v dokumentaci referenčního léčivého přípravku. Proto je třeba považovat předklinické a klinické údaje týkající se léčivé látky ibuprofen v rozsahu, v jakém je předložil žadatel ve své dokumentaci, za nedostatečné. Nizozemsko požádalo o předložení věci k přezkoumání koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh). Jelikož se během postupu v rámci CMDh nepodařilo

dosáhnout dohody, byl tento nedořešený problém, který podle Nizozemska představuje možné závažné riziko pro veřejné zdraví, předložen k projednání výboru CHMP.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Léčivou látkou přípravku Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infuzní roztok je ibuprofen, což je dobře známá látka, která se klinicky používá v EU k perorálnímu podání více než 50 let a je volně prodejná více než 30 let ve velkém počtu zemí za účelem léčby řady onemocnění se spontánní úzdravou, včetně symptomatické úlevy od mírné až středně silné bolesti a horečky. Ibuprofen má široké terapeutické rozmezí od 10 do 50 µg/ml, přičemž toxická koncentrace séra činí > 100 µg/ml.

Použití ibuprofenu u hospitalizovaných pacientů nebo u pacientů po operaci bylo v minulosti omezeno tím, že chyběly komerčně dostupné parenterální přípravky. Od té doby je v EU k dispozici několik infuzních roztoků obsahujících ibuprofen.

Žádost podle čl. 10 odst. 3 týkající se přípravku Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infuzní roztok byla předložena za účelem zavedení lékové formy, cesty podání a indikací lišících se od referenčního léčivého přípravku v EU. Je třeba zjistit ekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem, aby bylo možné spoléhat se na příslušné výsledky předklinických zkoušek a klinických studií získaných pro uvedený referenční léčivý přípravek. Kvůli odlišné cestě podání (intravenózní versus perorální podání) však srovnávací studie biologické dostupnosti poskytují omezené důkazy o bezpečnosti a účinnosti, a tudíž musí být podpořeny dalšími údaji.

Přípravek Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml roztok byl navržen tak, aby byl z chemického, léčebného a funkčního hlediska rovnocenný s ostatními infuzními roztoky obsahujícími ibuprofen, které jsou již v EU povoleny. Bylo prokázáno, že pomocné látky přípravku Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infuzní roztok nemají ovlivnit dodání ibuprofenu, a tyto přípravky se podávají po stejnou dobu (30minutová infuze). S ohledem na podobné složení různých intravenózních roztoků a s přihlédnutím k pokynům pro hodnocení bioekvivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**), ve kterých se uvádí, že studie bioekvivalence obecně není v tomto případě zapotřebí, se má za to, že žádné další studie nejsou pro zde uvedenou žádost nezbytné.

Žadatel poskytl zveřejněné údaje prokazující, že po úpravě doby trvání infuze na 30 minut jsou 90% intervaly spolehlivosti maximální koncentrace a plocha pod křivkou v rozmezí přijatelnosti (80–125 %) při srovnání roztoku pro intravenózní podání *oproti* referenčnímu léčivému přípravku (mj. přípravek Espidifen 400 mg granule pro perorální roztok, společnost Zambon). Na základě srovnání hlavních kvalitativních vlastností je použitý intravenózní přípravek srovnatelný s přípravkem, pro který se podává žádost. Vzhledem k tomu se výbor CHMP domníval, že byla potvrzena ekvivalence přípravku, pro který se podává žádost, a referenčního léčivého přípravku, což umožňuje odvolávat se na neklinické a klinické údaje referenčního léčivého přípravku.

Výbor CHMP vzal také na vědomí několik randomizovaných kontrolovaných klinických studií, ve kterých byla posuzována účinnost intravenózního ibuprofenu v různých klinických situacích, kdy převažujícím symptomem byla bolest nebo horečka jako doprovodný příznak (Southworth a kol. (2009), Singla a kol. (2010), Kroll a kol. (2011), Bernard a kol. (1997), Morris a kol. (2010), Krudsood a kol. (2010) a Promes a kol. (2011)). Tyto studie zahrnovaly více než 1 500 pacientů, z nichž více než 700 bylo léčeno pomocí intravenózního roztoku ibuprofenu (např. přípravkem Caldolor). Výbor CHMP se domnívá, že v odborné literatuře byla poskytnuta data dostatečná na odůvodnění rozdílů oproti referenčnímu léčivému přípravku (tj. dodatečné údaje o účinnosti a bezpečnosti týkající se dané lékové formy, cesty podání a indikace přípravku, pro který byla podána žádost, jež nejsou zahrnuty v dokumentaci referenčního léčivého přípravku).

Celkově byly předloženy dostatečné údaje na doložení rozdílů *oproti* referenčnímu léčivému přípravku (nová cesta podání, léčivá forma a indikace), jakož i na stanovení spolehlivosti předklinických a klinických údajů o referenčním léčivém přípravku.

Výbor CHMP se proto domníval, že byla potvrzena účinnost a bezpečnost přípravku, pro který byla podána žádost, v navrhované indikaci.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES.
- Výbor zvážil veškeré údaje předložené žadatelem písemně i během ústního vysvětlení v souvislosti se vznesenými námitkami týkajícími se potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví, jak je uvedeno v oznámení o tomto postupu.
- Výbor se domníval, že byly předloženy dostatečné údaje, které umožňují konstatovat ekvivalenci hybridního přípravku Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infuzní roztok a referenčního léčivého přípravku v EU, aby bylo možné spoléhat se na příslušné údaje v dokumentaci referenčního léčivého přípravku.
- Výbor rovněž zvažoval, zda byly předloženy dostatečné údaje na doložení účinnosti a bezpečnosti nové léčivé formy, cesty podání a léčebné indikace pro přípravek Ibuprofen Kabi.
- Účinnost a bezpečnost přípravku Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infuzní roztok se proto považuje za prokázanou.

Výbor se tudíž domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Ibuprofen Kabi a souvisejících názvů je příznivý, a doporučuje proto udělit rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I stanoviska výboru CHMP. Informace o přípravku jsou nadále v souladu s konečnou verzí odsouhlasenou v průběhu postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III stanoviska výboru CHMP.