

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Tento postup se týká žádosti předložené podle čl. 10 odst. 1 směrnice 2001/83/ES, žádosti o registraci generického přípravku pro přípravek Ibuprofen NVT, 400 mg, měkké tobolky, a to na základě rozhodnutí o registraci uděleného Litvou dne 8. června 2022. Referenčním léčivým přípravkem je přípravek Nurofen Rapid 400 mg.

Během postupu opakovaného použití upozornilo Španělsko na závažné pochybnosti týkající se bioekvivalence, které zůstaly nevyřešeny i během zasedání koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh), a proto byl postup dále postoupen výboru CHMP. Dne 17. listopadu 2023 zahájila Litva postup předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES.

Přípravek Ibuprofen NVT a související názvy je měkká tobolka obsahující 400 mg ibuprofenu. Jedná se o nesteroidní protizánětlivé léčivo (NSAID), které působí tak, že zabraňuje syntéze prostaglandinů prostřednictvím kompetitivní a reverzibilní inhibice různých izoform cyklooxygenázy (COX), a to jak na periferní úrovni, tak v centrálním nervovém systému.

Navrhovaná indikace přípravku Ibuprofen NVT zní takto: „symptomatická úleva od mírné až středně závažné bolesti, jako je bolest hlavy, bolest zubů, bolest spojená s menstruací / dysmenorea, svalová bolest (kontraktury) nebo bolest zad, febrilní stavy. Tento léčivý přípravek je určen pro dospělé a děti ve věku od 12 let.“

Důvodem předložení záležitosti k přezkoumání byly rozdílné názory ohledně přijatelného rozdílu v mediánu T_{max} mezi léčivým přípravkem, pro který byla podána žádost, a referenčním léčivým přípravkem Nurofen Rapid, 400 mg, měkké tobolky, aby mohly být považovány za bioekvivalentní. V této souvislosti Španělsko zastávalo názor, že chybí adekvátní důkaz bioekvivalence mezi generikem a referenčním léčivým přípravkem, a proto existuje potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví, které brání registraci léčivého přípravku.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Po přezkoumání údajů předložených žadatelem dospěl výbor CHMP k závěru, že bioekvivalence mezi generikem a referenčním léčivým přípravkem nebyla prokázána.

V době uplatňování decentralizovaného postupu i postupu opakovaného použití a při zahájení tohoto postupu přezkoumání již platné specifické pokyny týkající se bioekvivalence pro přípravky obsahující ibuprofen (EMA/CHMP/356876/2017) stanovily T_{max} jako důležitý farmakokinetický parametr pro posouzení bioekvivalence přípravků s okamžitým uvolňováním pro perorální použití obsahujících 200 mg až 800 mg ibuprofenu, přičemž uvedené specifické pokyny zejména vyžadovaly, aby hodnota T_{max} mezi testovaným a referenčním léčivým přípravkem měla srovnatelný medián a rozmezí. V předložené studii byla prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem pro C_{max} a AUC, ale medián T_{max} nebyl srovnatelný (jeden medián (1,27 h) je téměř dvakrát vyšší než druhý (0,67 h), což představuje rozdíl 87,5 %). Výbor CHMP rovněž konstatoval, že T_{max} je ukazatelem míry absorpce s větší citlivostí než C_{max} , přičemž míra absorpce určuje nástup účinku, a je proto klinicky významná. Výbor CHMP nemůže z metodických důvodů akceptovat ani následné nahrazení parametru T_{max} jiným parametrem T_{onset} .

Na základě celkových dostupných údajů je výbor CHMP toho názoru, že bioekvivalence mezi generikem a referenčním léčivým přípravkem není prokázána, a proto se domnívá, že poměr přínosů a rizik generika je nepříznivý.

Výbor CHMP proto v příslušných případech doporučuje zamítnout žádost o registraci v souvislosti s postupem opakovaného použití a pozastavit již udělená rozhodnutí o registraci. Ke zrušení

pozastavení rozhodnutí o registraci je nutné prokázat bioekvivalenci mezi generikem a referenčním léčivým přípravkem u všech kritérií (90% interval spolehlivosti: 80,00–125,00 % pro AUC_{0-t} a C_{max} ; srovnatelný medián ($\leq 20\%$ rozdíl, 80,00–125,00 %) a rozmezí pro T_{max}).

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 v souvislosti se vznesenými námitkami týkajícími se potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví,
- výbor byl toho názoru, že hodnoty mediánu T_{max} u generika a referenčního léčivého přípravku nejsou srovnatelné,
- výbor dospěl k závěru, že dostupné údaje neprokázaly bioekvivalenci přípravku Ibuprofen NVT 400 mg měkké tobolky s referenčním léčivým přípravkem.

Výbor se proto domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Ibuprofen NVT, 400 mg, měkké tobolky, není příznivý.

Výbor tudíž doporučuje žádost o registraci zamítnout a pozastavit stávající rozhodnutí o registraci.

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze III stanoviska výboru CHMP.