

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Ibuprofen er et propionsyre-derivat med analgetisk, antiinflammatorisk og antipyretisk aktivitet. Lægemidlets terapeutiske virkning menes at skyldes dets hæmmende effekt på enzymet cyclooxygenase, hvilket medfører en markant hæmning af prostaglandinsyntesen.

Ibuprofen (intravenøst) er indiceret hos voksne

- til kortvarig symptombehandling af akutte moderate smerter og
- til kortvarig symptombehandling af feber,

når intravenøs administration er klinisk begrundet, og når andre administrationsveje ikke er mulige.

Baggrundsoplysninger om dossieret og den decentrale procedure (DCP)

Proceduren vedrører en hybridansøgning om markedsføringstilladelse for Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml intravenøs infusionsvæske, opløsning, der er indsendt i henhold til artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF. Referencelægemidlet er Espidifen 400 mg granulat til mikstur, opløsning, fra Zambon, S.A.U., der blev godkendt i Spanien den 3. december 2006, og som i mellemtiden er blevet trukket tilbage den 26. maj 2014.

Ansøgningen i henhold til artikel 10, stk. 3, for Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, blev indsendt for at indføre en lægemiddelform, en administrationsvej og terapeutiske indikationer, der er anderledes end for EU-referencelægemidlet.

I denne ansøgning har ansøgeren henvist til en anden ibuprofen 400 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, der også er godkendt i henhold til artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, og som har samme referencelægemiddel som Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning. For ansøgningen vedrørende det godkendte produkt blev der dannet en kobling til referencelægemidlet (Espidifen, granulat til oral opløsning) via et komparativt bioækvivalensstudie.

Der er ikke gennemført noget komparativt biotilgængelighedsstudie til sammenligning af Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, og EU-referencelægemidlet.

Til understøttelse af virkningen og sikkerheden ved Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, fremlagde ansøgeren også omfattende publiceret litteratur vedrørende intravenøse ibuprofenpræparater, navnlig for produktet Caldolor (intravenøst ibuprofenprodukt, der blev godkendt i USA i 2009).

Det foreslåede produktresumé for Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, er konsistent (f.eks. hvad angår indikationer, infusionsvarighed) med produktresuméet for andre intravenøse ibuprofenformuleringer. I produktresuméet er der også taget hensyn til de seneste publicerede data om sikkerheden og virkningen ved lægemidler indeholdende ibuprofen.

Om begrundelserne hos den medlemsstat, der mener, at der bør gives afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse

Den medlemsstat, der har gjort indsigelse (Nederlandene), er af den opfattelse, at der ikke er påvist et positivt benefit/risk-forhold for det ansøgte produkt, idet der ikke foreligger koblingsdata mellem Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, og referencelægemidlet, og at der derfor ikke er nogen sikkerhed for, at man kan henholde sig til de relevante data i referencelægemiddeldossieret. De prækliniske og kliniske data for det aktive stof ibuprofen, der indgår i dossieret for denne ansøger, bør derfor betragtes som utilstrækkelige. Nederlandene anmodede om indbringelse af sagen for Koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure — lægemidler til mennesker (CMDh). Hvis man ikke kunne nå til enighed under CMDh-

proceduren, skulle de uafklarede punkter, som efter Nederlandenes opfattelse udgør en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden, indbringes for CHMP.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Det aktive stof i Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, er ibuprofen, et velkendt stof, der har været i klinisk anvendelse i EU til oral administration i over 50 år, og som har kunnet fås i håndkøb i over 30 år i en lang række lande til behandling af en række selvbegrænsende tilstande, herunder til symptomlindring ved moderate smerter og feber. Ibuprofen har et bredt terapeutisk interval på mellem 10 og 50 µg/ml, idet den toksiske serumkoncentration er > 100 µg/ml.

Anvendelse af ibuprofen hos hospitalsindlagte eller postoperative patienter har tidligere været begrænset som følge af mangel på en kommercielt tilgængelig parenteral formulering. I mellemtiden er flere ibuprofenholdige infusionsvæsker, opløsning, blevet tilgængelige i EU.

Ansøgningen i henhold til artikel 10, stk. 3, for Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, blev indsendt for at indføre en lægemiddelform, en administrationsvej og indikationer, der er anderledes end for EU-referencelægemidlet. En kobling til referencelægemidlet er nødvendig for at kunne henholde sig til de relevante resultater af prækliniske undersøgelser og kliniske studier, der er opnået for referencelægemidlet. Som følge af de forskellige administrationsveje (intravenøst vs. oralt) giver komparative biotilgængelighedsstudier imidlertid begrænset evidens, hvad angår sikkerhed og virkning, og de skal derfor underbygges af supplerende data.

Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml-opløsningen er designet til at være kemisk, terapeutisk og funktionelt ækvivalent med de andre ibuprofenholdige infusionsvæsker, opløsning, der allerede er godkendt i EU. Det er dokumenteret, at hjælpestofferne i Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, ikke forventes at have nogen indvirkning på indgiften af ibuprofen, og disse produkter administreres over det samme tidsrum (infusion over 30 minutter). Da de forskellige intravenøse opløsninger har en ensartet sammensætning, og da der i retningslinjerne for bioækvivalensstudier (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**) står, at et bioækvivalensstudie generelt ikke er påkrævet i dette tilfælde, vurderes det, at det ikke er nødvendigt med yderligere studier for den omhandlede ansøgning.

Ansøgeren fremlagde publicerede data, der viste, at med en infusionstid, der er justeret til 30 minutter, ligger 90 %-KI'erne for C_{max} og AUC fint inden for grænserne af det acceptable interval (80-125 %) ved sammenholdelse af en opløsning til intravenøs administration og referencelægemidlet (bl.a. Espidifen 400 mg granulat til mikstur, opløsning, fra Zambon). Den anvendte intravenøse formulering er sammenlignelig med det ansøgte produkt baseret på sammenligningen af de væsentligste kvalitetsegenskaber. På den baggrund vurderer CHMP, at der er etableret en kobling mellem det ansøgte produkt og referencelægemidlet, så man kan henholde sig til de ikke-kliniske og kliniske data for referencelægemidlet.

CHMP har desuden taget hensyn til flere randomiserede, kontrollerede kliniske studier til vurdering af virkningen af intravenøst ibuprofen i forskellige kliniske sammenhænge, hvor smerter var et væsentligt symptom, eller hvor feber var et ledsagende symptom (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]). Disse studier omfattede over 1.500 patienter, hvoraf flere end 700 blev behandlet med en intravenøs ibuprofenopløsning (f.eks. Caldolor). CHMP vurderer, at der er fremlagt tilstrækkelige data fra litteraturen til at retfærdiggøre forskellene i forhold til referencelægemidlet (dvs. supplerende effekt- og sikkerhedsdata, der er relateret til lægemiddelform, indgivelsesvej og indikation for det ansøgte produkt, og som ikke er omfattet af referencelægemiddeldossieret).

Samlet set er der fremlagt tilstrækkelige data til understøttelse af forskellene i forhold til referencelægemidlet (ny administrationsvej, lægemiddelform og indikation) og til understøttelse af, at man kan henholde sig til de prækliniske og kliniske data for referencelægemidlet.

CHMP vurderer derfor, at virkningen og sikkerheden for det ansøgte produkt i den foreslåede indikation er påvist.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget har gennemgået alle de data, som ansøgeren har fremlagt såvel skriftligt som mundtligt i forhold til de indvendinger vedrørende en mulig alvorlig risiko for folkesundheden, der var anført i meddelelsen om denne indbringelse.
- Udvalget vurderer, at der er fremlagt tilstrækkelige data til at kunne lave en kobling mellem hybridproduktet Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, og EU-referencelægemidlet, så man kan henholde sig til de relevante data i referencelægemiddeldossieret.
- Udvalget vurderer desuden, at der er fremlagt tilstrækkelige data til understøttelse af virkningen og sikkerheden ved den nye lægemiddelform, administrationsvej og terapeutiske indikation for Ibuprofen Kabi.
- Derfor vurderes virkningen og sikkerheden ved Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvæske, opløsning, at være dokumenteret.

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Ibuprofen Kabi og relaterede navne er positivt, og anbefaler derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for de lægemidler, der er anført i bilag 1 til CHMP's udtalelse. Produktinformationen fastholdes i den endelige version som fastlagt under koordinationsgruppens sagsbehandling, jf. bilag III til CHMP's udtalelse.