

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Ibuprofen ist ein Propionsäure-Derivat mit schmerzlindernder, entzündungshemmender und fiebersenkender Wirkung. Es wird davon ausgegangen, dass die therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels aus dessen hemmendem Effekt auf das Enzym Cyclooxygenase resultieren, der zu einer erheblichen Reduzierung der Prostaglandinsynthese führt.

Ibuprofen (intravenös) ist angezeigt bei Erwachsenen

- für die symptomatische Kurzzeitbehandlung akuter, mäßiger Schmerzen und
- für die symptomatische Kurzzeitbehandlung von Fieber,

wenn die intravenöse (i.v.) Verabreichung klinisch gerechtfertigt ist und wenn andere Verabreichungswege nicht möglich sind.

Hintergrundinformationen zum Dossier und zum dezentralisierten Verfahren

Das Verfahren bezieht sich auf einen Hybrid-Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml intravenöse Infusionslösung, der gemäß Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG eingereicht wurde. Das Referenzarzneimittel (Reference Medicinal Product, RefMP) ist Espidifen 400 mg Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen von Zambon, S.A.U., das am 3. Dezember 2006 in Spanien zugelassen wurde und dessen Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Zwischenzeit am 26. Mai 2014 widerrufen wurde.

Der Antrag gemäß Artikel 10 Absatz 3 für Kabi 400 mg/100 ml Infusionslösung wurde eingereicht, um eine andere Darreichungsform, einen anderen Verabreichungsweg und andere therapeutische Indikationen als beim EU-Referenzarzneimittel einzuführen.

In diesem Antrag bezog sich der Antragsteller auf ein anderes Ibuprofen-Arzneimittel, Ibuprofen 400 mg/100 ml Infusionslösung, das auch gemäß Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen wurde und dasselbe RefMP hatte wie Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml Infusionslösung. Für den Antrag in Bezug auf das zugelassene Arzneimittel wurde im Rahmen einer vergleichenden Bioäquivalenzstudie eine Überbrückung zum RefMP (Espidifen, Granulat für Lösung zum Einnehmen) etabliert.

Es wurde keine vergleichende Bioverfügbarkeitsstudie zum Vergleich von Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml Infusionslösung mit dem EU-Referenzarzneimittel durchgeführt.

Zur Stützung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml Infusionslösung reichte der Antragsteller auch umfangreiche veröffentlichte Literatur zu intravenösen Ibuprofen-Präparaten ein, insbesondere zum Arzneimittel Caldolor (i.v. Ibuprofen-Arzneimittel, das im Jahr 2009 in den USA zugelassen wurde).

Die vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) für Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml Infusionslösung steht (z. B. hinsichtlich der Indikationen und der Infusionsdauer) im Einklang mit den SmPCs anderer i.v. Ibuprofen-Formulierungen. In der SmPC wurden außerdem die neuesten veröffentlichten Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln berücksichtigt.

Informationen zu den Gründen des Einspruch erhebenden Mitgliedstaats für die Ablehnung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der Einspruch erhebende Mitgliedstaat (MS), die Niederlande (NL), war der Auffassung, dass für das Arzneimittel, für das der Antrag gestellt wurde, kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis nachgewiesen wurde, weil Überbrückungsdaten zwischen Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml Infusionslösung und dem

RefMP fehlten und man sich daher nicht sicher sein konnte, dass man sich auf die relevanten Daten im Dossier des Referenzarzneimittels stützen kann. Dementsprechend sollten die präklinischen und klinischen Daten zum Wirkstoff Ibuprofen, die im Dossier dieses Antragstellers vorgelegt wurden, als unzureichend angesehen werden. Die Niederlande baten um eine Befassung der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh). Da im Rahmen des CMDh-Verfahrens keine Einigung erzielt werden konnte, wurde das ungelöste Problem, das von den Niederlanden als eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit (Potential Serious Risk to Public Health, PSRPH) angesehen wurde, im Rahmen einer Befassung an den CHMP weitergeleitet.

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Der Wirkstoff von Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml Infusionslösung ist Ibuprofen, ein weitläufig bekannter Stoff, der seit über 50 Jahren in der EU zur oralen Verabreichung klinisch angewendet wird und seit über 30 Jahren in vielen Ländern als rezeptfreies Arzneimittel zur Behandlung einer Vielzahl von selbstlimitierenden Erkrankungen erhältlich ist, einschließlich zur symptomatischen Linderung leichter bis mäßiger Schmerzen sowie leichten bis mäßigen Fiebers. Ibuprofen hat einen großen therapeutischen Bereich zwischen 10 und 50 µg/ml, wobei die toxische Serumkonzentration > 100 µg/ml beträgt.

Die Anwendung von Ibuprofen bei stationären Patienten oder nach operativen Eingriffen war bisher durch den Mangel einer kommerziell erhältlichen parenteralen Formulierung eingeschränkt. Mittlerweile sind mehrere Ibuprofen-haltige Infusionslösungen in der EU erhältlich.

Der Antrag gemäß Artikel 10 Absatz 3 für Kabi 400 mg/100 ml Infusionslösung wurde eingereicht, um eine andere Darreichungsform, einen anderen Verabreichungsweg und andere Indikationen als beim EU-Referenzarzneimittel einzuführen. Es muss eine Überbrückung zum Referenzarzneimittel erfolgen, um sich auf die entsprechenden Ergebnisse präklinischer Tests und klinischer Studien, die mit dem besagten RefMP gewonnen wurden, stützen zu können. Aufgrund des unterschiedlichen Verabreichungswegs (intravenös ggü. oral) bieten vergleichende Bioverfügbarkeitsstudien nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit und müssen daher durch zusätzliche Daten gestützt werden.

Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml Lösung wurde so entwickelt, dass es chemisch, therapeutisch und funktional mit den anderen, in der EU bereits zugelassenen Ibuprofen-haltigen Infusionslösungen äquivalent ist. Es wurde gezeigt, dass nicht zu erwarten ist, dass die Hilfsstoffe von Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml Infusionslösung die Verabreichung von Ibuprofen beeinflussen; außerdem werden diese Arzneimittel über denselben Zeitraum hinweg (30-minütige Infusion) verabreicht. Angesichts der ähnlichen Zusammensetzung der verschiedenen intravenösen Lösungen und unter Berücksichtigung der Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**), in der angegeben ist, dass in diesem Fall im Allgemeinen keine BE-Studie erforderlich ist, werden für den von dieser Befassung betroffenen Antrag keine weiteren Studien als notwendig erachtet.

Der Antragsteller legte veröffentlichte Daten vor, die zeigen, dass, bei einem Vergleich einer Lösung zur intravenösen Verabreichung mit dem Referenzarzneimittel (d. h. Espidifen 400 mg Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, Zambon) und bei einer auf 30 Minuten adjustierten Infusionszeit die 90-%-KIs der C_{max} und der AUC deutlich innerhalb der Grenzen des akzeptablen Bereichs (80–125 %) liegen. Die angewendete i.v. Formulierung ist basierend auf dem Vergleich der wichtigsten Qualitätsmerkmale mit dem Arzneimittel vergleichbar, für das der Antrag gestellt wird. Auf dieser Grundlage war der CHMP der Auffassung, dass eine Überbrückung zwischen dem Arzneimittel,

für das der Antrag gestellt wird, und dem Referenzarzneimittel gegeben ist, wodurch es möglich ist, sich auf die nicht-klinischen und klinischen Studien von letzterem zu stützen.

Darüber hinaus berücksichtigte der CHMP mehrere randomisierte, kontrollierte klinische Studien, in denen die Wirksamkeit von i.v. Ibuprofen in verschiedenen klinischen Szenarien mit Schmerzen als Hauptsymptom oder Fieber als begleitendem Anzeichen (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]) untersucht wurde. In diesen Studien wurden über 1 500 Patienten aufgenommen, von denen über 700 mit i.v. Ibuprofen-Lösung (z. B. Caldolor) behandelt wurden. Der CHMP ist der Auffassung, dass ausreichende Daten aus der Literatur vorgelegt wurden, um die Unterschiede im Vergleich zum Referenzarzneimittel (d. h. zusätzliche Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bezüglich der Darreichungsform, des Verabreichungswegs und der Indikation des Arzneimittels, für das der Antrag gestellt wird, die nicht vom Dossier des RefMP abgedeckt sind) zu rechtfertigen.

Insgesamt wurden ausreichende Daten vorgelegt, um die Unterschiede im Vergleich zum Referenzarzneimittel (neuer Verabreichungsweg, neue Darreichungsform und neue Indikation) zu stützen sowie nachzuweisen, dass es möglich ist, sich auf die präklinischen und klinischen Daten des Referenzarzneimittels zu stützen.

Der CHMP war daher der Auffassung, dass die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels, für das der Antrag gestellt wird, in der vorgeschlagenen Indikation nachgewiesen wurden.

Begründung der Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Gesamtheit der vom Antragsteller sowohl schriftlich als auch im Rahmen einer mündlichen Stellungnahme vorgelegten Daten in Bezug auf die erhobenen Einwände als potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit, die in der Benachrichtigung über diese Befassung wiedergegeben sind.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass ausreichende Daten vorgelegt wurden, um eine Überbrückung zwischen dem Hybrid-Arzneimittel Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml Infusionslösung und dem EU-Referenzarzneimittel zu etablieren, sodass es möglich ist, sich auf die relevanten Daten im Dossier von letzterem zu stützen.
- Ferner war der Ausschuss der Auffassung, dass ausreichende Daten vorgelegt wurden, um die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Darreichungsform, des neuen Verabreichungswegs und der neuen therapeutischen Indikation für Ibuprofen Kabi zu stützen.
- Daher werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml Infusionslösung als erwiesen angesehen.

Der Ausschuss ist daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ibuprofen Kabi und zugehörigen Bezeichnungen positiv ist, und empfiehlt daher, die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der in Anhang I der Stellungnahme des CHMP aufgeführten Arzneimittel zu erteilen. Die Produktinformation bleibt in der endgültigen Fassung, die während des Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe formuliert wurde und in Anhang III des Gutachtens des CHMP aufgeführt ist.