

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η ιβουπροφαίνη είναι παράγωγο του προπιονικού οξέος με αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετική δράση. Οι θεραπευτικές ιδιότητες του φαρμάκου θεωρείται ότι οφείλονται στην ανασταλτική δράση επί του ενζύμου κυκλοξυγενάση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών.

Η ιβουπροφαίνη (ενδοφλέβια) ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες

- για τη βραχυχρόνια συμπτωματική θεραπεία του οξέος, μέτριας έντασης πόνου και
- για τη βραχυχρόνια συμπτωματική θεραπεία της πυρεξίας,

στις περιπτώσεις όπου αιτιολογείται κλινικά η χορήγηση διά της ενδοφλέβιας οδού και στις περιπτώσεις όπου δεν είναι εφικτή η χορήγηση μέσω άλλων οδών.

Βασικές πληροφορίες για τον φάκελο και την αποκεντρωμένη διαδικασία

Η διαδικασία αφορά υβριδική αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο Ibuprofen Kabi 400mg/100ml διάλυμα προς ενδοφλέβια έγχυση, η οποία υποβλήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK. Το φάρμακο αναφοράς είναι το Espidifen 400 mg κοκκία για πόσιμο διάλυμα της Zambon, S.A.U, το οποίο έλαβε έγκριση στην Ισπανία στις 3 Δεκεμβρίου 2006 και εν τω μεταξύ αποσύρθηκε στις 26 Μαΐου 2014.

Η αίτηση βάσει του άρθρου 10 παράγραφος 3 για το Ibuprofen Kabi 400mg/100ml διάλυμα προς έγχυση υποβλήθηκε για διαφορετική φαρμακοτεχνική μορφή, διαφορετική οδό χορήγησης και διαφορετικές θεραπευτικές ενδείξεις σε σχέση με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Στην αίτησή του ο αιτών κάνει παραπομπή σε άλλο φάρμακο ιβουπροφαίνης 400 mg/100 ml διάλυμα προς έγχυση, το οποίο επίσης έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει το ίδιο φάρμακο αναφοράς με το Ibuprofen Kabi 400 mg/100 mL διάλυμα προς έγχυση. Όσον αφορά την αίτηση σχετικά με το εγκεκριμένο προϊόν, έχει τεκμηριωθεί η σύνδεση με το προϊόν RefMP (Espidifen, κοκκία για πόσιμο διάλυμα) με βάση μια συγκριτική μελέτη βιοϊσοδυναμίας (BE).

Δεν διενεργήθηκε καμία συγκριτική μελέτη βιοδιαθεσιμότητας για τη σύγκριση του Ibuprofen Kabi 400 mg/100 mL διάλυμα προς έγχυση με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Προς στήριξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Ibuprofen Kabi 400 mg/100 mL διάλυμα προς έγχυση, ο αιτών υπέβαλε επίσης εκτεταμένα δημοσιευμένα βιβλιογραφικά στοιχεία αναφορικά με παρασκευάσματα ιβουπροφαίνης προς ενδοφλέβια έγχυση και ιδίως αναφορικά με το προϊόν Caldolor (προϊόν ιβουπροφαίνης προς ενδοφλέβια έγχυση, το οποίο έλαβε έγκριση στις ΗΠΑ το 2009).

Η προτεινόμενη ΠΧΠ για το Ibuprofen Kabi 400mg/100ml διάλυμα προς έγχυση δεν διαφοροποιείται (π.χ. ως προς τις ενδείξεις, τη διάρκεια της έγχυσης) από τις ΠΧΠ άλλων ενδοφλέβιων σκευασμάτων ιβουπροφαίνης. Στην ΠΧΠ ελήφθησαν επίσης υπόψη οι τελευταίες δημοσιευμένες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ιβουπροφαίνη.

Λόγοι απόρριψης της αίτησης για χορήγηση αδείας κυκλοφορίας που προβλήθηκαν από το ενιστάμενο κράτος μέλος

Το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις, εν προκειμένω οι Κάτω Χώρες, εξέφρασε την άποψη ότι δεν υπήρξε τεκμηρίωση της θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου του προϊόντος της αίτησης, καθώς δεν υποβλήθηκαν δεδομένα που να συνδέουν το Ibuprofen Kabi 400 mg/100 mL διάλυμα προς έγχυση με

το φάρμακο αναφοράς. Συνεπώς, η επίκληση δεδομένων από τον φάκελο του προϊόντος αναφοράς κρίνεται επισφαλής. Με βάση τα ανωτέρω, τα προκλινικά και κλινικά δεδομένα για τη δραστική ουσία ιβουπροφαίνη, όπως παρουσιάστηκαν στον φάκελο του αιτούντος, πρέπει να θεωρηθούν ανεπαρκή. Οι Κάτω Χώρες ζήτησαν την παραπομπή του θέματος στη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh). Επειδή όμως από τη διαδικασία της CMDh δεν προέκυψε κάποια συμφωνία, το θέμα θεωρήθηκε από τις Κάτω Χώρες σοβαρός δυνητικός κίνδυνος για τη δημόσια υγεία (PSRPH) και παραπέμφθηκε προς επίλυση στην CHMP.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Η δραστική ουσία του Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml διάλυμα προς έγχυση είναι η ιβουπροφαίνη, μια ευρέως γνωστή ουσία η οποία χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική στην ΕΕ για από του στόματος χορήγηση για περισσότερα από 50 χρόνια, διατίθεται δε ως μη συνταγογραφούμενο προϊόν σε μεγάλο αριθμό χωρών εδώ και περισσότερα από 30 χρόνια για τη θεραπεία διαφόρων αυτοπεριοριζόμενων παθήσεων, περιλαμβανομένης της συμπτωματικής ανακούφισης από τον ήπιας έως μέτριας έντασης πόνο και την πυρεξία. Η ιβουπροφαίνη έχει μεγάλο θεραπευτικό εύρος που κυμαίνεται από τα 10 έως τα 50 μg/mL, ενώ η τοξική της συγκέντρωση στον ορό είναι >100 μg/mL.

Η χρήση της ιβουπροφαίνης σε νοσηλευτικό ή μετεγχειρητικό περιβάλλον υπήρξε περιορισμένη λόγω της έλλειψης εμπορικά διαθέσιμου παρεντερικού σκευάσματος. Σήμερα στην ΕΕ κυκλοφορούν αρκετά διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν ιβουπροφαίνη.

Η αίτηση βάσει του άρθρου 10 παράγραφος 3 για το Ibuprofen Kabi 400mg/100ml διάλυμα προς έγχυση υποβλήθηκε για διαφορετική φαρμακοτεχνική μορφή, διαφορετική οδό χορήγησης και διαφορετικές ενδείξεις σε σχέση με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Για να είναι δυνατή η αξιοποίηση των κατάλληλων αποτελεσμάτων των προκλινικών δοκιμών και των κλινικών δοκιμών που προκύπτουν με το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς, είναι απαραίτητη η σύνδεση με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς. Επειδή όμως η οδός χορήγησης διαφοροποιείται (ενδοφλέβια έναντι από του στόματος χορήγησης), οι συγκριτικές μελέτες βιοδιαθεσιμότητας παρήγαγαν περιορισμένα μόνο στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, καθιστώντας αναγκαία την υποβολή επιπρόσθετων υποστηρικτικών δεδομένων.

Το διάλυμα Ibuprofen Kabi 400mg/100ml αναπτύχθηκε ως χημικά, θεραπευτικά και λειτουργικά ισοδύναμο με άλλα διαλύματα προς έγχυση που περιέχουν ιβουπροφαίνη και έχουν λάβει ήδη έγκριση στην ΕΕ. Όπως αποδείχθηκε, τα έκδοχα του Ibuprofen Kabi 400 mg/ 100 ml διάλυμα προς έγχυση δεν φαίνεται να επηρεάζουν τη χορήγηση της ιβουπροφαίνης, χορηγούνται δε σε ισόχρονο διάστημα (έγχυση διάρκειας 30 λεπτών). Δεδομένης της ομοειδούς σύστασης των διαφορετικών διαλυμάτων προς ενδοφλέβια έγχυση και λαμβάνοντας υπόψη την κατευθυντήρια γραμμή για τη διερεύνηση της βιοϊσοδυναμίας (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**), όπου αναφέρεται ότι στην προκειμένη περίπτωση δεν απαιτείται, γενικώς, μελέτη βιοϊσοδυναμίας, δεν θεωρείται απαραίτητη η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών στο πλαίσιο της εν λόγω αίτησης.

Ο αιτών υπέβαλε δημοσιευμένα δεδομένα που υποδεικνύουν ότι, κατά τη σύγκριση ενός διαλύματος για ενδοφλέβια χορήγηση με το φάρμακο αναφοράς (όπως μεταξύ άλλων το Espidifen 400 mg κοκκία για πόσιμο διάλυμα, Zambon), με την προσαρμογή του χρόνου έγχυσης στα 30 λεπτά, οι τιμές με ΔΕ 90% της C_{max} και της AUC βρίσκονται εντός των ορίων του εύρους αποδοχής (80-125%). Το ενδοφλέβιο σκεύασμα που χρησιμοποιείται είναι συγκρίσιμο με το προϊόν για το οποίο υποβλήθηκε η αίτηση βάσει σύγκρισης των κύριων ποιοτικών χαρακτηριστικών. Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η CHMP έκρινε ότι τεκμηριώνεται η σύνδεση του προϊόντος το οποίο αφορά η αίτηση με το φάρμακο αναφοράς, καθιστώντας επιτρεπτή την επίκληση μη κλινικών και κλινικών δεδομένων του τελευταίου.

Επιπλέον, η CHMP επισήμανε αρκετές τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με τις οποίες αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας χορήγησης ιβουπροφαίνης σε ποικίλα κλινικά πλαίσια με επικρατέστερο σύμπτωμα τον πόνο ή με συνοδό σημείο την πυρεξία (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]). Στις εν λόγω μελέτες συμμετείχαν περισσότεροι από 1.500 ασθενείς εκ των οποίων περισσότεροι από 700 έλαβαν θεραπεία με διάλυμα ιβουπροφαίνης χορηγούμενο ενδοφλέβια (π.χ. Caldolor). Η CHMP θεωρεί ότι υποβλήθηκαν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα που τεκμηριώνουν τις διαφορές με το φάρμακο αναφοράς (ήτοι επιπρόσθετα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια που αφορούν τη φαρμακοτεχνική μορφή, την οδό χορήγησης και την ένδειξη του προϊόντος για το οποίο υποβλήθηκε η αίτηση και δεν καλύπτονται από τον φάκελο του φαρμάκου αναφοράς).

Συνολικά, υποβλήθηκαν επαρκή δεδομένα υπέρ των διαφορών ως προς το φάρμακο αναφοράς (νέα οδός χορήγησης, φαρμακοτεχνική μορφή και ένδειξη), τα οποία τεκμηριώνουν, επίσης, την αξιοπιστία των προκλινικών και κλινικών δεδομένων του φαρμάκου αναφοράς.

Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε ότι τεκμηριώνονται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του προϊόντος το οποίο αφορά η αίτηση για την προτεινόμενη ένδειξη.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που κινήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα, τόσο εγγράφως όσο και στο πλαίσιο των προφορικών εξηγήσεων, σε σχέση με τις ενστάσεις που διατυπώθηκαν για σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία, όπως αποτυπώνονται στην κοινοποίηση της εν λόγω παραπομπής.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν είναι επαρκή ώστε να τεκμηριώσουν τη σύνδεση του υβριδικού προϊόντος Ibuprofen Kabi 400mg / 100ml διάλυμα προς έγχυση με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, καθιστώντας αξιόπιστη την επίκληση σχετικών δεδομένων του φακέλου του τελευταίου.
- Η επιτροπή έκρινε επίσης ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν είναι επαρκή ώστε να υποστηρίξουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της νέας φαρμακοτεχνικής μορφής, της οδού χορήγησης και της θεραπευτικής ένδειξης του Ibuprofen Kabi.
- Συνεπώς θεωρείται ότι τεκμηριώνονται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Ibuprofen Kabi 400mg/ 100ml διάλυμα προς έγχυση.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή έκρινε θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Ibuprofen Kabi και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του και, ως εκ τούτου, εισηγείται τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται στο παράρτημα I της γνώμης της. Οι πληροφορίες προϊόντος παραμένουν σύμφωνα με την τελική έκδοση που καταρτίστηκε κατά τη διαδικασία της ομάδας συντονισμού όπως αναφέρονται στο παράρτημα III της γνώμης της CHMP.