

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Η διαδικασία αφορά αίτηση που υποβλήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK για το γενόσημο φάρμακο Ibuprofen NVT, 400 mg, μαλακά καψάκια βάσει της άδειας κυκλοφορίας που χορηγήθηκε από τη Λιθουανία στις 8 Ιουνίου 2022. Το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς είναι το Nurofen Rapid 400mg.

Κατά τη διαδικασία έπειτα από επαναλαμβανόμενη χρήση, η Ισπανία ήγειρε σημαντικά ζητήματα σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία, τα οποία παρέμειναν ανεπίλυτα επίσης στο πλαίσιο της Συντονιστικής Ομάδας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh). Ως εκ τούτου, η διαδικασία παραπέμφθηκε στη CHMP. Στις 17 Νοεμβρίου 2023, η Λιθουανία κίνησε τη διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK.

Το Ibuprofen NVT και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι μαλακό καψάκιο που περιέχει 400 mg ιβουπροφαίνης. Είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) το οποίο δρα προλαμβάνοντας τη σύνθεση προσταγλανδινών μέσω της ανταγωνιστικής και αναστρέψιμης αναστολής των διαφόρων ισομορφών της κυκλοοξυγενάσης (COX), τόσο σε περιφερικό επίπεδο όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Η προτεινόμενη ένδειξη του Ibuprofen NVT είναι: «συμπτωματική καταπράυνση ήπιου έως μέτριου πόνου, όπως πονοκεφάλου, οδοντικού πόνου, πόνου περιόδου/δυσμηνόρροιας, μυϊκού πόνου (συσπάσεις) ή οσφυαλγίας, και εμπύρετων καταστάσεων. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδείκνυται για ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών.»

Η διαδικασία παραπομπής κινήθηκε λόγω των διαφορετικών απόψεων σχετικά με την αποδεκτή διαφορά για τη διάμεση τιμή  $T_{max}$  μεταξύ του προϊόντος για το οποίο υποβλήθηκε αίτηση και του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, του Nurofen rapid 400 mg μαλακά καψάκια, προκειμένου να αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία. Εν προκειμένω, η Ισπανία διατύπωσε τη γνώμη ότι δεν υπήρχαν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία για τη βιοϊσοδυναμία του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς και, συνεπώς, υπήρχε πιθανός σοβαρός κίνδυνος για τη δημόσια υγεία που δεν θα επέτρεπε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το φαρμακευτικό προϊόν.

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Μετά την επανεξέταση των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος και του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς δεν έχει αποδειχθεί.

Κατά την υποβολή της αίτησης στο πλαίσιο τόσο της αποκεντρωμένης διαδικασίας όσο και της διαδικασίας έπειτα από επαναλαμβανόμενη χρήση, και κατά την έναρξη της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, η ισχύουσα κατευθυντήρια γραμμή για το συγκεκριμένο προϊόν ιβουπροφαίνης (EMA/CHMP/356876/2017) ήδη καθορίζει την  $T_{max}$  ως σημαντική φαρμακοκινητική παράμετρο που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας των από του στόματος χορηγούμενων σκευασμάτων άμεσης αποδέσμευσης που περιέχουν 200 mg έως 800 mg ιβουπροφαίνης. Ειδικότερα, σύμφωνα με τις ειδικές κατευθυντήριες γραμμές ανά προϊόν σχετικά με την  $T_{max}$ , η διάμεση τιμή και το εύρος τιμών πρέπει να είναι συγκρίσιμα μεταξύ του εξεταζόμενου προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς. Στην υποβληθείσα μελέτη, καταδείχθηκε βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς για τη  $C_{max}$  και την AUC, αλλά η διάμεση τιμή της  $T_{max}$  δεν ήταν συγκρίσιμη (μία διάμεση τιμή (1,27 ώρες) είναι σχεδόν διπλάσια από την άλλη (0,67 ώρες), γεγονός που μεταφράζεται σε διαφορά 87,5%). Η CHMP επισήμανε επίσης ότι η τιμή  $T_{max}$  είναι ενδεικτική του ρυθμού απορρόφησης ως πιο ευαίσθητη από τη  $C_{max}$ , ενώ το ποσοστό απορρόφησης καθορίζει την έναρξη της δράσης και, ως εκ τούτου, είναι κλινικά σημαντικό. Επίσης, η αντικατάσταση εκ των υστέρων της

παραμέτρου  $T_{max}$  από κάποια άλλη, την  $T_{onset}$ , δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή από τη CHMP, για μεθοδολογικούς λόγους.

Λαμβάνοντας υπόψη τα συνολικά διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP είναι της γνώμης ότι η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος και του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς δεν έχει καταδειχθεί και, ως εκ τούτου, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος είναι αρνητική.

Συνεπώς, η CHMP εισηγείται, κατά περίπτωση, την απόρριψη της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας την οποία αφορά η διαδικασία επαναλαμβανόμενης χρήσης, και την αναστολή των ήδη χορηγηθεισών αδειών κυκλοφορίας. Για να αρθεί η αναστολή ως προς τη βιοϊσοδυναμία μεταξύ του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος και του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς πρέπει να αποδεικνύονται όλα τα κριτήρια (διάστημα εμπιστοσύνης 90%: 80,00 – 125,00% για την  $AUC_{0-t}$  και την  $C_{max}$ , συγκρίσιμη διάμεση τιμή (διαφορά  $\leq 20\%$ , 80,00–125,00%) και συγκρίσιμο εύρος τιμών για την  $T_{max}$ ).

### **Λόγοι για τη διατύπωση της γνώμης από την CHMP**

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή της υπόθεσης σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK.
- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των στοιχείων που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα σε σχέση με την ένσταση ως προς τον σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι οι διάμεσες τιμές  $T_{max}$  του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος και του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς δεν ήταν συγκρίσιμες.
- Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν τεκμηριώνουν τη βιοϊσοδυναμία του Ibuprofen NVT 400mg, μαλακού καψακίου, με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Ibuprofen NVT 400 mg, μαλακά καψάκια, δεν είναι θετική.

Συνεπώς, η επιτροπή εισηγείται την απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και την αναστολή των υφιστάμενων αδειών κυκλοφορίας.

Ο όρος για την άρση της αναστολής της (των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας ορίζεται στο παράρτημα III της γνώμης της CHMP.