

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Ibuprofeen on propioonhappe derivaat, millel on valuvaigistav, põletikuvastane ja palavikuvastane toime. Ravimi terapeutilise toime aluseks peetakse selle inhibeerivat toimet ensüümile tsüklooksügenaas, mistõttu väheneb oluliselt prostaglandiinide süntees.

(Intravenoosne) ibuprofeen on näidustatud kasutamiseks täiskasvanutel

- ägeda mõõduka valu lühiajaliseks sümptomaatiliseks raviks ja
- palaviku lühiajaliseks sümptomaatiliseks raviks,

kui intravenoosne manustamine on kliiniliselt põhjendatud ning muud manustamisteed pole võimalikud.

Toimiku ja detsentraliseeritud menetluse taustteave

Menetlus käsitleb Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml intravenoosse infusioonilahuse müügiloo hübriidtaotlust, mis esitati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 alusel. Võrdlusravim on Espidifen 400 mg suukaudse lahuse graanulid, mille tootja on Zambon S.A.U, mis sai müügiloo Hispaanias 3. detsembril 2006 ning mille müügiluba tühistati 26. mail 2014.

Artikli 10 lõike 3 kohane Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infusioonilahuse taotlus esitati selleks, et võtta kasutusele teine ravimvorm ja manustamistee ning erinevad ravinäidustused võrreldes ELi võrdlusravimiga.

Taotleja viitas oma taotluses teisele ibuprofeeni 400 mg / 100 ml infusioonilahusele, millele anti samuti direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 kohane müügiluba ning mille jaoks kasutati sama võrdlusravimit kui Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infusioonilahuse taotluses. Müügiloo saanud ravimi taotluses tehti kindlaks seos võrdlusravimi (Espidifen, suukaudse lahuse graanulid) ja bioekvivalentsuse võrdlusuuringu vahel.

Biosaadavuse võrdlusuuringut Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infusioonilahuse ja ELi võrdlusravimi võrdlemiseks ei ole tehtud.

Taotleja esitas Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infusioonilahuse efektiivsuse ja ohutuse toetamiseks ka põhjalikud avaldatud kirjandusandmed, mis käsitlesid ibuprofeeni intravenoosseid ravimvorme, eriti ravimit Caldolor (intravenoosne ibuprofeeniravim, mis sai müügiloo USA-s 2009. aastal).

Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infusioonilahuse kavandatud ravimi omaduste kokkuvõtte on kooskõlas (nt näidustused, infusiooni kestus) muude ibuprofeeni intravenoossete ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõtetega. Ravimi omaduste kokkuvõttes võeti arvesse ka uusimaid avaldatud andmeid ibuprofeeni sisaldavate ravimite ohutuse ja efektiivsuse kohta.

Vastuväite esitanud liikmesriigi põhjendused müügiloo taotluse tagasilükkamiseks

Vastuväite esitanud liikmesriik Madalmaad oli arvamusel, et taotluses käsitletava ravimiga seoses pole kindlaks tehtud positiivset kasulikkuse ja riski suhet, sest puuduvad Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infusioonilahust ja võrdlusravimit siduvad andmed ning seega puudub kindel alus võrdlusravimi toimikus sisalduvate asjakohaste andmete kasutamiseks. Seetõttu tuleks taotleja toimikus esitatud toimeaine ibuprofeeniga seotud prekliinilisi ja kliinilisi andmeid pidada ebapiisavaks. Liikmesriik Madalmaad nõudis taotluse edastamist inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale. Kuna koordineerimisrühma menetluse käigus ei saavutatud kokkulepet, edastati inimravimite komiteele lahendamata küsimus, mida Madalmaad peab võimalikuks raskeks rahvaterviseriskiks.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infusioonilahuse toimeaine on ibuprofeen, hästi tuntud aine, mis on ELis suukaudse ravimina olnud kliinilises kasutuses üle 50 aasta ning mida on turustatud enam kui 30 aastat paljudes riikides käsimüügiravimina erinevate iseparanevate seisundite, sh kerge kuni mõõduka valu ja palaviku sümptomaatiliseks raviks. Ibuprofeenil on lai terapeutiline vahemik 10–50 µg/ml, toksiline seerumi kontsentratsioon on > 100 µg/ml.

Ibuprofeeni kasutamine hospitaliseeritud patsientidel või operatsiooni järel on varem olnud piiratud kaubanduslikult turustatavate parenteraalsete ravimvormide vähesuse tõttu. Samas on ELi turul mitu ibuprofeeni sisaldavat infusioonilahust.

Artikli 10 lõike 3 kohane Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infusioonilahuse taotlus esitati selleks, et võtta kasutusele teine ravimvorm ja manustamistee ning erinevad ravinäidustused võrreldes ELi võrdlusravimiga. Nimetatud võrdlusravimiga tehtud prekliiniliste ja kliiniliste uuringute asjakohaste tulemuste kasutamiseks tuleb siduda taotluses käsitletava ravimi andmed võrdlusravimi andmetega. Kuid erineva manustamistee (intravenoosne vs. suukaudne) tõttu annavad biosaadavuse võrdlusuuringud piiratud tõendeid ohutuse ja efektiivsuse kohta ning seetõttu peab neid lisaandmetega toetama.

Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml lahus on kavandatud keemiliselt, terapeutiliselt ja funktsionaalselt ekvivalentseks muude, juba ELis kasutamiseks heaks kiidetud ibuprofeeni sisaldavate infusioonilahustega. On tõendatud, et Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infusioonilahuse abiained ei mõjuta eeldatavasti ibuprofeeni manustamist, ning nende ravimite manustamise kestus on sama (30-minutiline infusioon). Arvestades erinevate intravenoossete lahuste sarnast koostist ja bioekvivalentsusuuringute suuniseid (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**), milles on sätestatud, et sel juhul ei ole bioekvivalentsuse uuring üldiselt nõutav, ei peeta lisauuringuid käesoleva taotluse puhul vajalikuks.

Taotleja esitas avaldatud andmed, mis näitavad, et 30 minutile kohandatud infusiooniaja korral olid C_{max} ja AUC 90% usaldusvahemikud aktsepteerimisvahemikus (80–125%), kui intravenoosset lahust võrreldi võrdlusravimiga (st Espidifen 400 mg suukaudse lahuse valmistamise graanulid, Zambon). Kasutatav intravenoosne ravimvorm on taotluses käsitletava ravimiga võrreldav peamiste kvaliteedinäitajate osas. Sellele tuginedes leidis inimravimite komitee, et seos taotluse ravimi ja võrdlusravimi vahel on tõestatud ning seega saab lähtuda võrdlusravimi mittekliinilistest ja kliinilistest andmetest.

Lisaks võttis inimravimite komitee teadmiseks mitu randomiseeritud kontrollitud kliinilist uuringut, milles hinnati intravenoosse ibuprofeeni efektiivsust eri kliinilistes olukordades, kus valu oli põhisümpptom või palavik oli kaasuv näht (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]). Nendes uuringutes osales üle 1500 patsiendi, kellest enam kui 700 raviti ibuprofeeni intravenoosse lahusega (nt Caldolor). Inimravimite komitee hinnangul on esitatud piisavad kirjandusandmed, et põhjendada erinevusi võrdlusravimist (st taotluses käsitletava ravimi ravimvormi, manustamistee ja kasutusnäidustusega seotud täiendavad efektiivsus- ja ohutusandmed, mida võrdlusravimi toimik ei hõlma).

Kokkuvõttes on esitatud piisavad andmed, mis toetavad erinevusi võrdlusravimist (uus manustamistee, ravimvorm ja kasutusnäidustus) ning tuginevad võrdlusravimi prekliinilistele ja kliinilistele andmetele.

Inimravimite komitee leiab seega, et taotluses käsitletava ravimi efektiivsus ja ohutus on kavandatud kasutusnäidustusel tõestatud.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast esildist;
- komitee hindas taotleja esitatud andmete terviklikkust kirjalikult ja suuliste selgituste käigus, arvestades vastuväidetega, mis esitati seoses võimaliku raske riskiga rahvatervisele, nagu on viidatud esildisteates;
- komitee hinnangul on esitatud piisavalt andmeid, mis võimaldavad luua seose hübriidravim Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infusioonilahuse ja ELi võrdlusravimi vahel ning tugineda võrdlusravimi toimikus sisalduvatele asjakohastele andmetele;
- komitee hinnangul on esitatud piisavalt andmeid ka Ibuprofen Kabi uue ravimvormi, manustamistee ja ravinäidustuse efektiivsuse ja ohutuse toetamiseks;
- seega leitakse, et Ibuprofen Kabi 400 mg / 100 ml infusioonilahuse efektiivsus ja ohutus on tõestatud.

Seetõttu on komitee arvamusel, et Ibuprofen Kabi ning seotud nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on soodne, ning soovib seega anda inimravimite komitee arvamuse I lisas loetletud ravimite müügiload. Ravimiteave jääb samaks kui koordineerimisrühma menetluse käigus kokku lepitud lõppversioonis, nagu on märgitud inimravimite komitee arvamuse III lisas.