

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Ibuprofeeni on propionihapon johdannainen, joka lievittää kipua ja tulehdusta sekä laskee kuumetta. Lääkkeen hoitavien vaikutusten oletetaan johtuvan siitä, että sillä on syklo-oksigenaasi-nimistä entsyymiä estävä vaikutus, joka vähentää prostaglandiinisynteesiä tuntuvasti.

Ibuprofeeni (laskimoon annettava lääkeumuoto) on tarkoitettu aikuisten

- akuutin keskivoimakkaan kivun lyhytaikaiseen oireenmukaiseen hoitoon ja
- kuumeen lyhytaikaiseen oireenmukaiseen hoitoon,

kun sen antaminen laskimoon on kliinisesti perusteltua ja kun muiden antoreittien käyttö ei ole mahdollista.

Taustatietoa aineistosta ja hajautetusta lupamenettelystä

Menettelyssä on kyse hybridihakemuksesta, joka koskee myyntilupaa valmisteelle Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml (laskimoon annettava infuusioneste, liuos). Hakemus on toimitettu direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan mukaisesti. Viitevalmiste on Espidifen 400 mg (rakeet oraaliin varten), jonka valmistaja on Zambon, S.A.U. Tämä valmiste on hyväksytty Espanjassa 3. joulukuuta 2006, mutta myyntilupa on sittemmin peruutettu 26. toukokuuta 2014.

Edellä mainitun direktiivin 10 artiklan 3 kohdan mukaisessa hakemuksessa, joka koski valmistetta Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml (infuusioneste, liuos), oli kyse EU:n viitevalmisteeseen nähden eri lääkeumodon, antoreitin ja käyttöaiheiden hyväksymisestä.

Hakija viittasi hakemuksessaan toiseen liuosmuotoisena infuusionesteenä annettavaan ibuprofeenivalmisteeseen (400 mg/100 ml), joka on niin ikään hyväksytty direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan nojalla ja jonka viitevalmiste oli sama kuin valmisteella Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml (infuusioneste, liuos). Hyväksytyyn valmisteeseen liittyvän hakemuksen osalta rinnastettavuus viitevalmisteen (Espidifen, rakeet oraaliin varten) kanssa vahvistettiin vertailevalla biologisen samanarvoisuuden tutkimuksella.

Vertailevaa biologisen hyötyosuuden tutkimusta, jossa vertailtaisiin valmistetta Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml (infuusioneste, liuos) EU:n viitevalmisteeseen, ei ole tehty.

Valmistetta Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml (infuusioneste, liuos) koskevan hakemuksen tueksi hakija toimitti myös runsaasti julkaistua kirjallisuutta laskimoon annettavista ibuprofeenivalmisteista, varsinkin Caldolor-nimisestä valmisteesta (laskimoon annettava ibuprofeenivalmiste, joka on hyväksytty Yhdysvalloissa vuonna 2009).

Valmisteen Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml (infuusioneste, liuos) ehdotettu valmisteyhteenvedo on yhdenmukainen (esim. käyttöaiheet, infuusion kesto) muiden laskimoon annettavien ibuprofeenivalmisteiden valmisteyhteenvedojen kanssa. Valmisteyhteenvedossa on otettu huomioon myös uusimmat julkaistut tiedot ibuprofeenia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuudesta ja tehosta.

Hakemusta vastustavan jäsenvaltion perustelut myyntilupahakemuksen epäämiselle

Vastustava jäsenvaltio Alankomaat (NL) katsoi, ettei hakemuksen kohteena olleen valmisteen suotuisaa hyöty-riskisuhdetta ollut vahvistettu, koska valmisteen Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml (infuusioneste, liuos) ja viitevalmisteen toisiinsa rinnastavia tietoja ei ollut. Näin ollen ei ole myöskään varmuutta siitä, voidaanko viitevalmisteen hakemusaineistoon sisältyviin oleellisiin tietoihin tukeutua. Sen vuoksi vaikuttavaan aineeseen, ibuprofeeniin, liittyviä prekliinisiä ja kliinisiä tietoja, jotka on esitetty tämän hakijan aineistossa, olisi pidettävä riittämättöminä. Alankomaat pyysi, että asia siirretään ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden tunnustamismenettelyn ja hajautetun menettelyn

koordinointiryhmän (CMDh:n) käsiteltäväksi. Koska CMDh-menettelyn aikana ei päästy asiasta yksimielisyyteen, ratkaisematon ongelma, jonka Alankomaat katsoi olevan mahdollisesti vakava riski kansanterveydelle, siirrettiin ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean käsiteltäväksi.

Tiivistelmä ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean tieteellisestä arvioinnista

Valmisteen Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml (infuusioneste, liuos) vaikuttava aine on ibuprofeeni. Se on hyvin tunnettu aine, jonka suun kautta otettava lääkemuoto on ollut EU:ssa kliinisessä käytössä yli 50 vuotta. Hyvin monissa maissa sitä on saanut jo yli 30 vuoden ajan itsehoitolääkkeenä useiden itsestään rajoittuvien sairauksien hoitoon sekä lievän ja keskivoimakkaan kivun ja kuumeen lievittämiseen. Ibuprofeenin terapeuttinen pitoisuusalue on laaja, 10–50 µg/ml, ja myrkyllinen seerumipitoisuus on >100 µg/ml.

Ibuprofeenin käyttöä sairaalassa tai leikkauksen jälkeisessä hoidossa rajoitti aikaisemmin se, ettei kaupallisesti saatavaa parenteraalista lääkemuotoa ollut. Nykyään EU:ssa on saatavana useita ibuprofeenia sisältäviä infuusionesteitä.

Edellä mainitun direktiivin 10 artiklan 3 kohdan mukaisessa hakemuksessa, joka koski valmistetta Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml (infuusioneste, liuos), oli kyse EU:n viitevalmisteseen nähden eri lääkemuodon, antoreitin ja käyttöaiheiden hyväksymisestä. Lääkevalmiste on voitava rinnastaa viitevalmisteseen, jotta tällä viitevalmisteealla tehtyjen prekliinisten testien ja kliinisten tutkimusten tuloksia voidaan pitää luotettavina. Eri antoreitin (laskimoon vs. suun kautta) takia vertailevista tutkimuksista, joissa tarkastellaan biologista hyötyosuutta, saadaan vain rajallisesti näyttöä turvallisuudesta ja tehosta. Siksi näiden tietojen tueksi on hankittava lisätietoja.

Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml -liuos oli kehitetty kemiallisesti, hoidollisesti ja toiminnallisesti samankaltaiseksi kuin muut ibuprofeenia sisältävät infuusionesteet, jotka on jo hyväksytty EU:ssa. On osoitettu, että valmisteen Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml (infuusioneste, liuos) apuaineet eivät oletettavasti vaikuta ibuprofeeni-lääkeaineen saattoon, ja että näiden valmisteiden anto kestää yhtä kauan (30 minuutin pituinen infuusio). Kun otetaan huomioon laskimoon annettavien eri valmisteiden samanlainen koostumus ja biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevat ohjeet (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**), joissa todetaan, että biologisen samanarvoisuuden tutkimusta ei yleensä edellytetä tällaisissa tapauksissa, nyt käsiteltävänä olevan hakemuksen osalta jatkotutkimuksia ei pidetä tarpeellisina.

Hakija toimitti julkaistuja tietoja, jotka osoittavat, että kun infuusioaika mukautetaan 30 minuuttiin, C_{max}- ja AUC-arvojen 90 prosentin luottamusvälit ovat selvästi hyväksymisrajojen (80–125 prosenttia) sisällä, kun vertaillaan laskimoon annettavaa infuusionestettä ja viitevalmistettä (ts. Espidifen 400 mg (rakeet oraaliliuosta varten), Zambon). Käytetty laskimoon annettava valmiste on verrattavissa hakemuksen kohteena olevaan valmisteseen keskeisten laatuominaisuuksien vertailun perusteella. Tämän pohjalta ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että hakemuksen kohteena oleva valmiste ja viitevalmiste voidaan rinnastaa toisiinsa, jolloin myös jälkimmäistä valmistetta koskeviin ei-kliinisiin ja kliinisiin tietoihin voidaan luottaa.

Lisäksi ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea otti huomioon useita satunnaistettuja ja kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, joissa arvioitiin laskimoon annetun ibuprofeenin tehoa erilaisissa kliinisissä tilanteissa, kun pääasiallinen oire oli kipu tai kuume oheisoireena (Southworth ym. [2009], Singla ym. [2010], Kroll ym. [2011], Bernard ym. [1997], Morris ym. [2010], Krudsood ym. [2010], Promes ym. [2011]). Näihin tutkimuksiin on osallistunut yli 1 500 potilasta, joista yli 700 hoidettiin laskimoon annettavalla ibuprofeeni-infuusionesteellä (ts. Caldolorilla). Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoo, että on toimitettu riittävästi kirjallisuuteen perustuvaa tietoa, jotta voidaan

perustella erot viitevalmisteseeseen nähden (ts. tehoa ja turvallisuutta koskevat lisätiedot, jotka liittyvät hakemuksen kohteena olevan valmisteen lääkemuotoon, antoreittiin ja käyttöaiheeseen ja jotka eivät sisälly viitevalmisteen hakemusaineistoon).

Kaiken kaikkiaan voidaan todeta, että on toimitettu riittävästi tietoja, joilla voidaan perustella erot viitevalmisteseeseen nähden (uusi antoreitti, lääkemuoto ja käyttöaihe) ja vahvistaa viitevalmistesta saatujen prekliinisten ja kliinisten tietojen luotettavuus.

Näin ollen ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että hakemuksen kohteena olevan valmisteen teho ja turvallisuus ehdotetussa käyttöaiheessa on vahvistettu.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea tarkasteli sille direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 alakohdan mukaisesti siirrettyä asiaa.
- Komitea otti huomioon kaikki hakijan sekä kirjallisesti toimittamat että suullisessa kuulemisessa antamat tiedot, jotka liittyivät esitettyihin mahdollista vakavaa kansanterveydellistä riskiä koskeviin vastalauseisiin (ne on esitetty tätä lausuntomenettelyä koskevassa ilmoituksessa).
- Komitea katsoi, että on toimitettu riittävästi tietoja, jotta hybrdivalmisteen Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml (infuusioneste, liuos) ja EU:n viitevalmisteen välisten tietojen rinnastettavuus voidaan vahvistaa, ja näin ollen myös jälkimmäisen valmisteen hakemusaineistossa olevia oleellisia tietoja voidaan pitää luotettavina.
- Lisäksi komitea totesi, että on toimitettu riittävästi tietoja, jotka tukevat tehoa ja turvallisuutta Ibuprofen Kabin uuden lääkemuodon, antoreitin ja käyttöaiheen osalta.
- Valmisteen Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml (infuusioneste, liuos) teho ja turvallisuus katsotaan siis vahvistetuksi.

Näin ollen komitea katsoo, että Ibuprofen Kabin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on suotuisa, ja siksi suosittelee myyntiluvan myöntämistä ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon liitteessä I mainituille lääkevalmisteille. Valmistetiedot säilyvät koordinoitiryhmämenettelyssä laaditun lopullisen version mukaisina, kuten ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon liitteessä III on mainittu.