

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Ibuprofen je derivat propionske kiseline s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim djelovanjem. Smatra se da terapijski učinci lijeka proizlaze iz njegova inhibitornog učinka na enzim ciklooksigenazu, što dovodi do značajnog smanjenja sinteze prostaglandina.

Ibuprofen (intravenski) indiciran je u odraslih osoba

- za kratkoročno simptomatsko liječenje akutne umjerene boli i
- za kratkoročno simptomatsko liječenje vrućice

kad je primjena intravenskim (IV) putem klinički opravdana i kad nisu mogući drugi putovi primjene.

Osnovne informacije o dosjeu i decentraliziranom postupku

Postupak se odnosi na hibridni lijek, odnosno zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet otopine za infuziju za intravensku primjenu Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml podnesen u skladu s člankom 10. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ. Referentni lijek jest Espidifen 400 mg granule za oralnu otopinu tvrtke Zambon, S.A.U, koji je odobren u Španjolskoj 3. prosinca 2006. i u međuvremenu povučen 26. svibnja 2014.

Zahtjev u skladu s člankom 10. stavkom 3. za Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml otopinu za infuziju podnesen je radi uvođenja drugačijeg farmaceutskog oblika, puta primjene i terapijskih indikacija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u.

U ovom zahtjevu podnositelj zahtjeva upućuje na drugi lijek koji sadrži ibuprofen, odnosno ibuprofen 400 mg/100 ml otopinu za infuziju, koji je također odobren u skladu s člankom 10. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ te je imao isti referentni lijek kao Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml otopina za infuziju. U pogledu zahtjeva u vezi s odobrenim lijekom, u komparativnom ispitivanju bioekvivalencije utvrđena je poveznica s referentnim lijekom (Espidifen, granule za oralnu otopinu).

Nije provedeno komparativno ispitivanje bioraspoloživosti u kojem bi se Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml otopina za infuziju usporedila s referentnim lijekom odobrenim u EU-u.

U prilog djelotvornosti i sigurnosti Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml otopine za infuziju podnositelj zahtjeva dostavio je i opsežnu objavljenu literaturu o pripravcima za intravensku primjenu koji sadrže ibuprofen, posebice s lijekom Caldolor (lijek za intravensku primjenu koji sadrži ibuprofen odobren u SAD-u 2009.).

Predloženi sažetak opisa svojstava lijeka za Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml otopinu za infuziju u skladu je (npr. indikacije, trajanje infuzije) sa sažetkom opisa svojstava lijeka za druge formulacije ibuprofena za intravensku primjenu. U sažetku opisa svojstava lijeka uzete su u obzir i najnovije objavljene informacije o sigurnosti i djelotvornosti lijekova koji sadrže ibuprofen.

O razlozima države članice koja je podnijela prigovor za odbijanje zahtjeva za stavljanje u promet

Nizozemska (NL), država članica koja je podnijela prigovor, smatrala je da nije utvrđen pozitivan omjer koristi i rizika za lijek za koji je podnesen zahtjev jer nedostaju podatci kojima bi se Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml otopinu za infuziju povezalo s referentnim lijekom te stoga nije bilo jamstva za oslanjanje na relevantne podatke u dosjeu referentnog lijeka. U skladu s tim, pretklinički i klinički podatci povezani s djelatnom tvari ibuprofen, kako je navedeno u dosjeu predmetnog podnositelja zahtjeva, trebaju se smatrati nedostatnima. Nizozemska je zatražila upućivanje Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh). Budući da tijekom postupka CMDh-a nije postignut dogovor, neriješeno pitanje, koje Nizozemska smatra

potencijalno ozbiljnim rizikom za javno zdravlje (PSRPH), proslijeđeno je Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP).

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene CHMP-a

Djelatna tvar Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml otopine za infuziju je ibuprofen, dobro poznata tvar koja se u kliničkoj primjeni u EU-u upotrebljava za peroralnu primjenu više od 50 godina te je više od 30 godina u velikom broju zemalja dostupna kao bezreceptni lijek (OTC) za liječenje brojnih samoograničavajućih stanja, uključujući simptomatsko ublažavanje blage do umjerene boli i vrućice. Ibuprofen ima širok terapijski raspon od 10 do 50 µg/ml, pri čemu toksična koncentracija u serumu iznosi >100 µg/ml.

Primjena ibuprofena u bolničkom ili postoperativnom okruženju prethodno je bila ograničena zbog nedostatka komercijalno dostupnih formulacija za parenteralnu primjenu. U međuvremenu je u EU-u dostupno nekoliko otopina za infuziju koje sadrže ibuprofen.

Zahtjev u skladu s člankom 10. stavkom 3. za Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml otopinu za infuziju podnesen je radi uvođenja drugačijeg farmaceutskog oblika, puta primjene i indikacija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u. Potrebna je poveznica s referentnim lijekom kako bi se moglo osloniti na odgovarajuće rezultate pretkliničkih i kliničkih ispitivanja predmetnog referentnog lijeka. No zbog različitih putova primjene (intravenski naspram peroralnog puta primjene) komparativna ispitivanja bioraspodjelivosti pružaju ograničene dokaze o sigurnosti i djelotvornosti te ih je stoga potrebno poduprijeti dodatnim podacima.

Otopina Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml osmišljena je kao kemijski, terapijski i funkcionalno ekvivalentna drugim otopinama za infuziju koje sadrže ibuprofen koje su već odobrene u EU-u. Pokazalo se da se ne očekuje da će pomoćne tvari u Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml otopini za infuziju utjecati na davanje ibuprofena te da se ti lijekovi primjenjuju tijekom istog razdoblja (infuzija u trajanju od 30 minuta). S obzirom na sličan sastav različitih otopina za intravensku primjenu i uzimajući u obzir Smjernice o istraživanju bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**) u kojima je navedeno da u ovom slučaju nije potrebno ispitivanje bioekvivalencije, smatra se da nisu potrebna daljnja ispitivanja u vezi s predmetnim zahtjevom.

Podnositelj zahtjeva dostavio je objavljene podatke koji pokazuju da se uslijed prilagodbe trajanja infuzije na 30 minuta 90-postotni interval pouzdanosti za C_{max} i AUC nalazi unutar granica raspona prihvatljivosti (80 – 125 %) prilikom usporedbe otopine za intravensku primjenu i referentnog lijeka (među ostalim Espidifen 400 mg granule za oralnu otopinu, Zambon). Korištena formulacija za intravensku primjenu usporediva je s lijekom za koji je podnesen zahtjev na temelju usporedbe glavnih svojstava kvalitete. Na temelju toga CHMP je smatrao da je utvrđena poveznica između lijeka za koji je podnesen zahtjev i referentnog lijeka, što omogućuje oslanjanje na nekliničke i kliničke podatke o referentnom lijeku.

Nadalje, CHMP je uzeo u obzir nekoliko randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja u kojima je procijenjena djelotvornost intravenskog ibuprofena u različitim kliničkim okruženjima u kojima je dominantni simptom bila bol ili je vrućica bila prateći znak (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.]). Ta su ispitivanja obuhvaćala više od 1500 bolesnika, od kojih je više od 700 bolesnika liječeno otopinom za intravensku primjenu koja sadrži ibuprofen (primjerice Caldolor). CHMP je zaključio da su dostavljeni dostatni podatci iz literature kako bi se opravdale razlike u odnosu na referentni lijek (tj. dodatni podatci o djelotvornosti i sigurnosti povezani s farmaceutskim oblikom,

putom primjene i indikacijom lijeka za koji je podnesen zahtjev, a koji nisu obuhvaćeni dosjeom referentnog lijeka).

Općenito gledajući, dostavljeni su dostatni podatci kojima bi se poduprle razlike u odnosu na referentni lijek (novi put primjene, farmaceutski oblik i indikacija) i utvrdilo oslanjanje na pretkliničke i kliničke podatke o referentnom lijeku.

CHMP je stoga zaključio da su u predloženoj indikaciji utvrđene djelotvornost i sigurnost lijeka za koji je podnesen zahtjev.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio predmet upućivanja u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je razmotrio cjelokupne podatke koje je podnositelj zahtjeva dostavio pisanim putem i u usmenom obrazloženju u vezi s iznesenim primjedbama o potencijalnom ozbiljnom riziku za javno zdravlje kako je navedeno u obavijesti u pogledu tog upućivanja.
- Odbor je smatrao da su podneseni dostatni podatci za utvrđivanje poveznice između hibridnog lijeka Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml otopine za infuziju u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u za oslanjanje na relevantne podatke u dosjeu referentnog lijeka.
- Odbor je također smatrao da su podneseni dostatni podaci u prilog djelotvornosti i sigurnosti novog farmaceutskog oblika, puta primjene i terapijske indikacije za lijek Ibuprofen Kabi.
- Stoga se smatra da su djelotvornost i sigurnost Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml otopine za infuziju utvrđene.

Odbor, posljedično, smatra da je omjer koristi i rizika od lijeka Ibuprofen Kabi i pridruženih imena povoljan te stoga preporučuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka navedenog u Prilogu I. mišljenju CHMP-a. Informacije o lijeku ostaju neizmijenjene u odnosu na završnu verziju donesenu tijekom postupka Koordinacijske grupe, kako je navedeno u Prilogu III. mišljenju CHMP-a.