

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Postupak se odnosi na zahtjev podnesen u skladu s člankom 10. stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ, tj. zahtjev za generički lijek Ibuprofen NVT, 400 mg, meke kapsule i na temelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet koje je izdala Litva 8. lipnja 2022. Referentni lijek je Nurofen Rapid 400 mg.

Tijekom ponovljenog postupka (engl. *repeat use procedure* – RUP) Španjolska je upozorila na važna pitanja o bioekvivalenciji koja nisu riješena ni tijekom sastanka Koordinacijske skupine za postupke uzajamnog priznavanja i decentralizirane postupke za humane lijekove (CMDh); stoga je postupak upućen Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP). Litva je 17. studenoga 2023. pokrenula taj postupak upućivanja na temelju članka 29. stavka 4. Direktive 2001/83/EZ.

Lijek Ibuprofen NVT i povezani nazivi dostupan je u obliku meke kapsule koja sadrži 400 mg ibuprofena. Riječ je o nesteroidnom protuupalnom lijeku (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drug* – NSAID) koji djeluje tako što sprječava sintezu prostaglandina kompetitivnom i reverzibilnom inhibicijom raznih izooblika ciklooksigenaze (COX), na perifernoj razini i u središnjem živčanom sustavu.

Predložena indikacija lijeka Ibuprofen NVT je: „simptomatsko ublažavanje blage do umjerene boli, kao što su glavobolja, zubobolja, menstrualna bol/dismenoreja, bol u mišićima (kontraktura) ili bol u leđima, febrilna stanja. Lijek je indiciran za odrasle i djecu stariju od 12 godina.”

Postupak upućivanja pokrenut je zbog različitih stajališta o prihvatljivoj razlici za medijan T_{max} između lijeka za koji je podnesen zahtjev i referentnog lijeka, tj. lijeka Nurofen rapid 400 mg meke kapsule, kako bi se mogli smatrati bioekvivalentnima. U tom slučaju Španjolska je smatrala da ne postoji odgovarajući dokaz bioekvivalencije generičkog lijeka u odnosu na referentni lijek te da stoga postoji potencijalan ozbiljan rizik za javno zdravlje, što sprječava odobrenje lijeka.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Nakon pregleda podataka koje je dostavio podnositelj zahtjeva, CHMP je zaključio da nije dokazana bioekvivalencija generičkog lijeka i referentnog lijeka.

U vrijeme provođenja decentraliziranog postupka i ponovljenog postupka, te na početku ovog postupka upućivanja, u mjerodavnim smjernicama o bioekvivalenciji za lijekove koji sadrže ibuprofen (EMA/CHMP/356876/2017) već je utvrđeno da je T_{max} važan farmakokinetički (PK) parametar koji treba uzeti u obzir prilikom procjene bioekvivalencije formulacija za primjenu kroz usta s trenutnim oslobađanjem koje sadrže od 200 mg do 800 mg ibuprofena. Konkretno, u navedenim smjernicama o lijeku propisuje se da T_{max} između ispitivanog i referentnog lijeka treba imati usporediv medijan i raspon. U dostavljenom ispitivanju bioekvivalencija s referentnim lijekom dokazana je za vrijednosti C_{max} i AUC, ali medijan T_{max} nije bio usporediv (jedan medijan (1,27 sati) gotovo je dvostruko veći od drugog (0,67 sati), što znači da je to razlika od 87,5 %). CHMP je također napomenuo da T_{max} pokazuje stopu apsorpcije s većom osjetljivošću nego C_{max} , pri čemu stopa apsorpcije određuje početak djelovanja te je stoga klinički relevantna. Osim toga, iz metodoloških razloga CHMP ne može prihvatiti post hoc zamjenu parametra T_{max} drugom vrijednošću, Tonset.

Uzimajući u obzir sve dostupne podatke, CHMP smatra da bioekvivalencija generičkog lijeka i referentnog lijeka nije dokazana te stoga smatra da je omjer koristi i rizika generičkog lijeka negativan.

Stoga CHMP preporučuje, ako je to primjenjivo, odbijanje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet koji je predmet ponovljenog postupka i suspenziju e već izdanih odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Da bi se suspenzija ukinula, potrebno je dokazati bioekvivalenciju

generičkog lijeka i referentnog lijeka za sve kriterije (interval pouzdanosti od 90 %: 80,00 – 125,00 % za AUC_{0-t} i C_{max}; usporedivi medijan (razlika ≤ 20 %, 80,00 – 125,00 %) i raspon za T_{max}).

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio upućivanje u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je razmotrio sve podatke koje je podnositelj zahtjeva dostavio u vezi s iznesenim primjedbama o potencijalnom ozbiljnom riziku za javno zdravlje.
- Odbor je smatrao da medijan T_{max} generičkog lijeka i referentnog lijeka nisu usporedivi.
- Odbor je zaključio da na temelju dostupnih podataka nije utvrđena bioekvivalentnost lijeka Ibuprofen NVT 400 mg, meka kapsula, i referentnog lijeka.

Shodno tomu, Odbor smatra da omjer koristi i rizika lijeka Ibuprofen NVT 400 mg, meka kapsula, nije povoljan.

Stoga Odbor preporučuje odbijanje zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i suspenziju postojećih odobrenja za stavljanje u promet.

Uvjet za ukidanje suspenzije odobrenja za stavljanje lijeka u promet utvrđen je u Prilogu III. mišljenju CHMP-a.