

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az ibuprofén egy gyulladáscsökkentő, valamint fájdalom- és lázcsillapító hatású propionsav-származék. A gyógyszer terápiás hatását feltehetőleg a ciklooxygenáz enzimre gyakorolt gátló hatásával fejtí ki, aminek eredményeként jelentősen csökken a prosztaglandin-termelés.

Az (intravénás) ibuprofén alkalmazása felnőtteknél javallt

- a heveny, közepesen erős fájdalom rövid hatású, tüneti kezelésére, és
- a láz rövid hatású, tüneti kezelésére,

amikor az intravénás (iv.) alkalmazás klinikailag indokolt, és egyéb alkalmazási módok nem megfelelőek.

A dokumentációval és a decentralizált eljárással kapcsolatos háttérinformáció

Az eljárás az Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml intravénás oldatos infúzió 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdése szerint benyújtott, forgalombahozatali engedély iránti hibrid kérelemmel kapcsolatos. A referencia-gyógyszer (RefMP) a Zambon, S.A.U, által gyártott Espidifen 400 mg granulátum belsőleges oldathoz, melyet Spanyolországban 2006. december 3-án engedélyeztek, és 2014. május 26-án ezt követően visszavontak.

Az Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oldatos infúzióra vonatkozó, 10.cikk (3) bekezdése szerinti kérelmet azzal a céllal nyújtották be, hogy az uniós referencia-gyógyszer viszonylatában más gyógyszerformát, alkalmazási módot és javallatokat vezessenek be.

A kérelemben a kérelmező hivatkozott egy másik 400 mg/100 ml ibuprofén oldatos infúzióra is, melyet szintén a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdése szerint engedélyeztek, és ugyanaz az a referencia-gyógyszere (RefMP), mint az Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oldatos infúzió. Az engedélyezett készítménnyel kapcsolatos alkalmazás vonatkozásában egy összehasonlító bioekvivalencia vizsgálat keretében összefüggést állapítottak meg a RefMP-fel (Espidifen, belsőleges oldathoz való granulátum).

Az Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oldatos infúziót és az EU referencia gyógyszert összehasonlító biohasznosulási-vizsgálatot nem végeztek.

Az Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oldatos infúzió hatásosságának és biztonságosságának alátámasztására a kérelmező az intravénás ibuprofén-készítményekre, különösen a Caldolor-ra (iv. ibuprofén-készítmény, melyet 2009-ben engedélyeztek az Egyesült Államokban) vonatkozó tekintélyes mennyiségű publikált szakirodalmat is benyújtott.

Az Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oldatos infúzió javasolt alkalmazási előírása (pl. javallatok, infúzió beadásának időtartama) összhangban van az egyéb intravénás ibuprofén-készítmények alkalmazási előírásával. Az alkalmazási előírásban az ibuprofént tartalmazó gyógyszerek biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó legfrissebb publikált információkat is figyelembe vették.

A kifogást emelő tagállam indoklása a forgalombahozatali engedély iránti kérelem elutasítására vonatkozóan

A kifogást emelő tagállam, Hollandia (NL) azon a véleményen volt, hogy az Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oldatos infúzió és a RefMP közötti áthidaló adatok hiánya miatt nem mutatták ki a kérelmezett készítmény pozitív előny-kockázat profilját, és így nem rendelkeztek biztosítékkal arra vonatkozóan, hogy a referencia-gyógyszer dokumentációjában szereplő releváns adatokra alapozhassanak. Emiatt a kérelmező dokumentációjában szereplő, az ibuprofén hatóanyagra vonatkozó preklinikai és klinikai adatokat hiányosnak kell tekinteni. Hollandia a Kölcsönös elismerés és

decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) elé kívánta terjeszteni az ügyet. Mivel a CMDh eljárás során nem sikerült megállapodásra jutni, a CHMP elé terjesztették a megoldatlan kérdést, amelyet Hollandia potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatnak (PSRPH) tekintett.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Az Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oldatos infúzió hatóanyaga az ibuprofén, egy jól ismert anyag, amelyet az EU-ban több mint 50 éve használnak szájon át történő alkalmazásra, és több mint 30 éve vény nélkül kapható (OTC) számos országban többféle, magától is gyógyuló betegség kezelésére, beleértve az enyhe és közepesen súlyos fájdalom és a láz tüneti kezelését. Az ibuprofén széles terápiás tartományban használható 10 µg/ml és 50 µg/ml között, a toxikus szérumkoncentráció > 100 µg/ml.

Az ibuprofén kórházi vagy műtét utáni használatát korábban korlátozta az a tény, hogy parenterális formában nem volt elérhető a kereskedelmi forgalomban. Mindeközben, számos ibuproféntartalmú oldatos infúzió elérhető az EU-ban.

Az Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oldatos infúzióra vonatkozó 10.cikk (3) bekezdése szerinti kérelmet azzal a céllal nyújtották be, hogy az uniós referencia-gyógyszerhez képest más gyógyszerformát, alkalmazási módot és javallatokat vezessenek be. A referencia-gyógyszerhez való kapcsolatra szükség van ahhoz, hogy az említett RefMP gyógyszerrel végzett preklinikai és klinikai vizsgálatok megfelelő eredményeire lehessen támaszkodni. Az eltérő alkalmazási módok (az intravénás, illetve a szájon át történő alkalmazás) miatt azonban az összehasonlító biohasznosulási vizsgálatok korlátozott mennyiségű bizonyítékot nyújtanak a biztonságosságról és a hatásosságról, ezért további adatokkal kell alátámasztani azokat.

Az Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oldatot úgy alakították ki, hogy kémiai, terápiás szempontból és funkcionálisan ekvivalens legyen az EU-ban már engedélyezett, ibuprofén-tartalmú infúziós oldatokkal. Kimutatták, hogy az Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oldatos infúzió segédanyagai várhatóan nincsenek hatással az ibuprofén bevitelére, és ezeket a készítményeket ugyanannyi idő alatt (30 perces infúzió) adják be. Figyelembe véve a különböző intravénás oldatok hasonló összetételét, valamint figyelembe véve a bioekvivalencia vizsgálatára vonatkozó irányelvet (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**), amely szerint ilyen esetben általánosságban nincs szükség bioekvivalencia vizsgálatra, az itt hivatkozott alkalmazás esetében sincs szükség további vizsgálatokra.

A kérelmező benyújtott olyan publikált adatokat, amelyek igazolták, hogy a 30 percre beállított infúzióval a C_{max} és AUC 90%-os konfidencia intervallumai jóval az elfogadhatósági tartományon belül vannak (80-125%), ha az intravénás alkalmazásra szánt oldatot a referencia-gyógyszerrel (vagyis Espidifen 400 mg granulátum belsőleges oldathoz, Zambon) vetik össze. A fő minőségi jellemzők összehasonlítása alapján az alkalmazott iv. készítmény hasonló a kérelemben szereplő készítményhez. Ennek alapján a CHMP úgy vélte, hogy sikerült kimutatni a kapcsolatot a kérelemben szereplő készítmény és a referencia-gyógyszer között, ami lehetővé teszi az utóbbi készítmény nem klinikai és klinikai adataira való hivatkozást.

Ezenkívül, a CHMP figyelembe vett számos randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatot is, amelyekben az iv. ibuprofén hatásosságát vizsgálták különböző klinikai körülmények között, ahol a fájdalom volt a vezető tünet vagy láz, mint a kapcsolódó tünet (Southworth és mtsai [2009], Singla és mtsai [2010], Kroll és mtsai [2011], Bernard és mtsai [1997], Morris és mtsai [2010], Krudsood és mtsai [2010], Promes és mtsai [2011]. Ezekben a vizsgálatokban több mint 1500 beteg vett részt, akik közül több mint 700 beteget kezeltek iv. ibuprofén oldattal (pl. Caldolor). A CHMP úgy ítéli meg, hogy elegendő szakirodalmi adatot nyújtottak be a referencia-gyógyszerrel szembeni különbségek indoklásához

(vagyis további hatásossági és biztonságossági adatokat a gyógyszerformával, az alkalmazás módjával és a kérelmezett készítmény javallatával kapcsolatosan, amelyekre a RefMP dokumentációja nem terjedt ki).

Összesítve, elegendő adatot nyújtottak be a különbségek alátámasztásához a referencia-gyógyszerhez képest (új alkalmazási mód, gyógyszerforma és javallat), valamint ahhoz, hogy igazolják a referencia-gyógyszer preklinikai és klinikai adataira való hivatkozást.

Következésképpen, a CHMP megállapítottan tekintette a kérelemben szereplő készítmény biztonságosságát és hatásosságát az előterjesztett javallatban.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a kérelmező által írásban és a szóbeli indoklás során benyújtott összes adatot a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatra vonatkozó kifogásokkal kapcsolatban, amint azt a jelen betérjesztésről szóló értesítés is tükrözi.
- A bizottság úgy vélte, hogy elegendő adatot nyújtottak be az Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oldatos infúzió hibrid készítmény és az EU referencia-gyógyszer közti kapcsolat megállapításához, hogy ez utóbbi készítmény dokumentációjának releváns adataira lehessen hivatkozni.
- A bizottság úgy vélte, hogy elegendő adatot nyújtottak be az Ibuprofen Kabi új gyógyszerformája, alkalmazási módja és terápiás javallata hatásosságának és biztonságosságának alátámasztásához.
- Ennek értelmében, az Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oldatos infúzió hatásosságát és biztonságosságát megállapítottan tekintik.

Ennek következtében a bizottság az Ibuprofen Kabi és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilját kedvezőnek tekinti, ennél fogva javasolja a CHMP véleményének I. mellékletében említett gyógyszerkészítmények forgalombahozatali engedélyének/engedélyeinek megadását. A kísérőiratok nem változnak a CHMP véleményének III. mellékletében említett, a koordinációs csoport eljárása során kialakított végleges verzióhoz képest.