

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

L'ibuprofene è un derivato dell'acido propionico con attività analgesica, antinfiammatoria e antipiretica. Si ritiene che gli effetti terapeutici della sostanza derivino dal suo effetto inibitorio sull'enzima ciclossigenasi, che comporta una notevole riduzione della sintesi delle prostaglandine.

L'ibuprofene (per via endovenosa) è indicato negli adulti:

- per il trattamento sintomatico a breve termine del dolore acuto di intensità moderata e;
- per il trattamento sintomatico a breve termine della febbre,

qualora la somministrazione per via endovenosa sia clinicamente giustificata e non siano possibili altre vie di somministrazione.

Informazioni generali sul fascicolo e sulla procedura decentrata di autorizzazione

La procedura interessa una domanda ibrida di autorizzazione all'immissione in commercio per Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzione per infusione endovenosa presentata ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE. Il medicinale di riferimento è Espidifen 400 mg granulato per soluzione orale di Zambon, S.A.U., approvato in Spagna il 3 dicembre 2006 e ritirato nel frattempo il 26 maggio 2014.

La domanda ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, per Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzione per infusione è stata presentata per proporre una diversa forma farmaceutica, una diversa via di somministrazione e diverse indicazioni terapeutiche rispetto al medicinale di riferimento dell'UE.

Nella presente domanda, il richiedente ha fatto riferimento a un altro ibuprofene 400 mg/100 ml soluzione per infusione, anch'esso autorizzato ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE e il cui medicinale di riferimento era il medesimo di Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzione per infusione. Per la domanda relativa al prodotto autorizzato, è stato stabilito un collegamento con il medicinale di riferimento (Espidifen, granulato per soluzione orale) con uno studio comparativo sulla bioequivalenza.

Non è stato condotto alcuno studio di biodisponibilità comparativo tra Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzione per infusione e il medicinale di riferimento dell'UE.

A supporto dell'efficacia e della sicurezza di Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzione per infusione, il richiedente ha presentato inoltre un'ampia letteratura pubblicata sui preparati di ibuprofene per via endovenosa, in particolare sul prodotto Caldolor (medicinale a base di ibuprofene per via endovenosa approvato negli Stati Uniti nel 2009).

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto per Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzione per infusione è coerente (ad esempio nelle indicazioni terapeutiche e nella durata dell'infusione) con il riassunto delle caratteristiche del prodotto di altre formulazioni di ibuprofene per via endovenosa. Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state inoltre prese in considerazione le più recenti informazioni pubblicate sulla sicurezza e sull'efficacia dei medicinali contenenti ibuprofene.

Informazioni sui motivi dello Stato membro che obietta per rifiutare la domanda all'autorizzazione all'immissione in commercio

Lo Stato membro che obietta, i Paesi Bassi, riteneva che non fosse stato documentato un rapporto rischi/benefici positivo per il prodotto per cui si presentava la domanda a causa dell'assenza di dati di collegamento tra Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzione per infusione e il medicinale di riferimento e, di conseguenza, dell'assenza di rassicurazioni in merito alla possibilità di fare affidamento sui dati corrispondenti del fascicolo del medicinale di riferimento. Di conseguenza, i dati preclinici e clinici

correlati al principio attivo ibuprofene, così come sono stati presentati nel fascicolo del presente richiedente, dovevano essere ritenuti insufficienti. I Paesi Bassi hanno richiesto un rinvio al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh). Poiché non si è potuto raggiungere alcun accordo nel corso della procedura del CMDh, la questione irrisolta, ritenuta dai Paesi Bassi come un serio rischio per la salute pubblica, è stata rinviata al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP).

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Il principio attivo di Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzione per infusione è ibuprofene, una sostanza ben nota che nell'UE è in uso clinico per la somministrazione orale da oltre 50 anni ed è disponibile come prodotto da banco da oltre 30 anni in numerosi paesi per il trattamento di svariate malattie autolimitanti, ad esempio per alleviare i sintomi del dolore di intensità da lieve a moderata e della febbre. L'ibuprofene ha un ampio intervallo terapeutico, tra 10 e 50 µg/ml, e ha una concentrazione tossica nel siero >100 µg/ml.

L'utilizzo dell'ibuprofene in situazioni di ricovero e postoperatorie in passato è stato limitato a causa dell'assenza di una formulazione parenterale disponibile sul mercato. Nel frattempo, nell'UE sono state messe a disposizione svariate soluzioni per infusione contenenti ibuprofene.

La domanda ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, per Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzione per infusione è stata presentata per proporre una diversa forma farmaceutica, una diversa via di somministrazione e diverse indicazioni terapeutiche rispetto al medicinale di riferimento dell'UE. Affinché gli adeguati risultati delle indagini precliniche e delle sperimentazioni cliniche generate con il medicinale di riferimento siano affidabili è necessario un collegamento con il medicinale di riferimento citato. Tuttavia, a causa della differente via di somministrazione (via endovenosa vs via orale), gli studi comparativi di biodisponibilità forniscono evidenze limitate sulla sicurezza e sull'efficacia e, di conseguenza, devono essere supportati da dati aggiuntivi.

Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzione è stato formulato per essere equivalente sotto l'aspetto chimico, terapeutico e funzionale alle altre soluzioni per infusione contenenti ibuprofene già approvate nell'UE. È stato evidenziato che non è previsto che gli eccipienti di Ibuprofen Kabi 400 mg/ 100 ml soluzione per infusione influenzino la distribuzione dell'ibuprofene e la somministrazione di tali medicinali avviene per lo stesso periodo di tempo (infusione di 30 minuti). In considerazione della composizione simile delle diverse soluzioni endovenose e tenendo conto della Guideline on investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**) [Linea guida sull'indagine di bioequivalenza], nella quale è specificato che in questo caso non è necessario uno studio di bioequivalenza in generale, non sono ritenuti necessari ulteriori studi per la domanda in questione.

Il richiedente ha fornito dati pubblicati che mostrano che, con un tempo di infusione modificato a 30 minuti, gli intervalli di confidenza al 90 % della C_{max} e dell'AUC rientrano ampiamente entro i limiti accettabili (80-125 %) quando si confronta una soluzione per somministrazione endovenosa con il medicinale di riferimento (ossia Espidifen 400 mg granulato per soluzione orale, Zambon). La formulazione per via endovenosa utilizzata è confrontabile al prodotto oggetto della domanda in base al confronto delle principali caratteristiche di qualità. A seguito di ciò, il CHMP ha ritenuto che sia stabilito un collegamento tra il prodotto oggetto della domanda e il medicinale di riferimento, che consenta di fare affidamento sui dati non clinici e clinici di quest'ultimo.

Inoltre, il CHMP ha preso nota di svariati studi clinici controllati randomizzati nei quali è stata valutata l'efficacia dell'ibuprofene per via endovenosa in ambienti clinici differenti, nei quali il sintomo predominante era il dolore o la febbre come segno che lo accompagnava (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]). Questi studi hanno incluso oltre 1500 pazienti, e di questi più di 700 sono stati trattati con ibuprofene soluzione per via endovenosa (ad esempio Caldolor). Il CHMP ritiene che siano stati forniti dati di letteratura sufficienti per giustificare la differenza rispetto al medicinale di riferimento (ossia dati aggiuntivi di efficacia e sicurezza relativi alla forma farmaceutica, alla via di somministrazione e all'indicazione terapeutica del prodotto oggetto della domanda e che non sono trattati nel fascicolo del medicinale di riferimento).

Nel complesso, sono stati presentati dati sufficienti per supportare le differenze rispetto al medicinale di riferimento (nuove via di somministrazione, forma farmaceutica e indicazione terapeutica) nonché per stabilire l'affidabilità dei dati preclinici e clinici del medicinale di riferimento.

Il CHMP ha pertanto ritenuto che l'efficacia e la sicurezza del prodotto oggetto della domanda nell'indicazione terapeutica proposta siano state documentate.

Motivi del parere del CHMP

Considerando quanto segue:

- il comitato ha preso in esame il rinvio ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha preso in considerazione la totalità dei dati presentati dal richiedente, sia per iscritto che nel corso della spiegazione orale, in relazione alle obiezioni sollevate come potenziale serio rischio per la salute pubblica, come indicate nella notifica del presente rinvio;
- il comitato ha ritenuto che siano stati presentati sufficienti dati per permettere di stabilire il collegamento tra il prodotto ibrido Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzione per infusione e il medicinale di riferimento dell'UE affinché i dati pertinenti del fascicolo del medicinale di riferimento siano affidabili;
- il comitato ha inoltre ritenuto che siano stati forniti dati sufficienti per supportare l'efficacia e la sicurezza della nuova forma farmaceutica, della nuova via di somministrazione e della nuova indicazione terapeutica per Ibuprofen Kabi;
- pertanto, l'efficacia e la sicurezza di Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzione per infusione sono ritenute documentate.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Ibuprofen Kabi e denominazioni associate sia favorevole e raccomanda pertanto il rilascio dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I del parere del CHMP. Le informazioni sul prodotto restano quelle della versione finale ottenuta durante la procedura del gruppo di coordinamento di cui all'allegato III del parere del CHMP.