

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Ibuprofenas yra propino rūgšties darinys, turintis analgezinį, priešuždegiminį ir antipiretinį poveikį. Manoma, kad šio vaisto terapinį poveikį lemia jo slopinamasis poveikis fermentui ciklooksigenazei, dėl kurio labai sumažėja prostaglandino sintezė.

Ibuprofenas (intraveninis) skiriamas suaugusiems

- taikant trumpalaikį simptominių ūminio vidutinio stiprumo skausmo gydymą ir
- taikant trumpalaikį simptominių karščiavimo gydymą,

kai gydymas į veną leidžiamu vaistu yra kliniškai pagrįstas ir kai kiti vartojamo būdai neįmanomi.

Bendroji informacija apie dokumentų rinkinį ir decentralizuotą procedūrą (DCP)

Ši procedūra susijusi su paraiška gauti hibridinio vaistinio preparato Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml intraveninio infuzinio tirpalo registracijos pažymėjimą, kuri buvo pateikta vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalimi. Referencinis vaistinis preparatas yra bendrovės „Zambon“, S.A.U, sukurtas vaistas Espidifen 400 mg granulės geriamajam tirpalui, kuris buvo patvirtintas Ispanijoje 2006 m. gruodžio 3 d. ir kurio registracijos pažymėjimas buvo panaikintas 2014 m. gegužės 26 d.

Paraiška dėl Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infuzinio tirpalo buvo pateikta pagal 10 straipsnio 3 dalį siekiant įregistruoti kitokią nei ES įregistruoto referencinio vaistinio preparato farmacinę formą, vartojimo būdą ir terapines indikacijas.

Šioje paraiškoje pareiškėjas rėmėsi dar vieno ibuprofeno preparato – 400 mg/100 ml infuzinio tirpalo, kuris taip pat buvo įregistruotas pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalį ir kurio referencinis vaistinis preparatas buvo tas pats kaip Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infuzinio tirpalo, – duomenimis. Kalbant apie su registruotu vaistu susijusią paraišką, lyginamasis biologinio ekvivalentiškumo tyrimas buvo vaistą su referenciniu vaistu (Espidifen, granulės geriamajam tirpalui) susiejantis elementas.

Palyginamųjų biologinio įsisavinamumo tyrimų, kuriuose Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infuzinis tirpalas būtų lyginamas su ES įregistruotu referenciniu vaistiniu preparatu, neatlikta.

Siekdamas pagrįsti Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infuzinio tirpalo veiksmingumą ir saugumą, pareiškėjas taip pat pateikė daug publikuotų mokslinių straipsnių apie intraveninius ibuprofeno preparatus, visų pirma vaistinį preparatą Caldolor (2009 m. JAV patvirtintą intraveninį ibuprofeno preparatą).

Vertinti pateiktoje Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infuzinio tirpalo preparato charakteristikų santraukoje išdėstyta informacija (pvz., indikacijos, infuzijos trukmė) atitinka kitų intraveninių ibuprofeno preparatų charakteristikų santraukoje pateiktą informaciją. Preparato charakteristikų santraukoje taip pat buvo atsižvelgta į naujausią paskelbtą informaciją apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ibuprofeno, saugumą ir veiksmingumą.

Apie prieštaraujančių valstybių narių argumentus, kodėl reikėtų nepriimti paraiškos registracijos pažymėjimui gauti

Prieštaraujanti valstybė narė Nyderlandai laikėsi nuomonės, kad vaistinio preparato, dėl kurio pateikta paraiška, teigiamas naudos ir rizikos santykis neįrodytas, nes trūksta duomenų, kuriais remiantis Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infuzinį tirpalą būtų galima susieti su referenciniu vaistiniu preparatu, todėl neįrodyta, kad vertinant šį vaistą galima remtis atitinkamais referencinio preparato dokumentų rinkinyje pateiktais duomenimis. Dėl šios priežasties turėtų būti laikoma, kad šio pareiškėjo dokumentų rinkinyje pateikta nepakankamai ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenų, susijusių su veikliąja medžiaga ibuprofenu. Nyderlandai pareikalavo, kad būtų kreiptasi į Žmonėms skirtų vaistinių preparatų

savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupę (CMD(h)). Kadangi CMD(h) procedūros metu nepavyko pasiekti susitarimo, šis neišspręstas klausimas, kurį Nyderlandai vertino kaip galimą rimtą pavojų visuomenės sveikatai, buvo perduotas Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Veiklioji Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infuzinio tirpalo medžiaga yra ibuprofenas – gerai žinoma medžiaga, kuri Europos Sąjungoje daugiau kaip 50 metų vartojama klinikinėje praktikoje geriamųjų preparatų forma ir daugiau kaip 30 metų parduodama daugelyje valstybių kaip nereceptinis vaistinis preparatas, kuriuo gydoma keletas savaime praeinančių sutrikimų, pvz., siekiant palengvinti nestipraus arba vidutinio stiprumo skausmo ir karščiavimo simptomus. Ibuprofeno terapinių ribų intervalas yra didelis ir siekia 10–50 µg/ml, o jo koncentracija serume yra toksiška, kai viršija 100 µg/ml.

Praeityje ibuprofeno vartojimas taikant stacionarinį ar pooperacinį gydymą buvo apribotas, nes rinkoje nebuvo parenterinių ibuprofeno preparatų. Europos Sąjungos rinkoje šiuo metu yra keli infuziniai tirpalai, kurių sudėtyje yra ibuprofeno.

Paraiška dėl Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infuzinio tirpalo buvo pateikta pagal 10 straipsnio 3 dalį siekiant įregistruoti kitokią nei ES įregistruoto referencinio vaistinio preparato farmacinę formą, vartojimo būdą ir indikacijas. Kad būtų galima remtis atitinkamais su referenciniu vaistiniu preparatu atliktų ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų rezultatais, vertinamą vaistinį preparatą reikia susieti su tuo referenciniu vaistiniu preparatu. Tačiau dėl skirtingo vartojimo būdo (vertinamas preparatas yra intraveninis, o referencinis preparatas – geriamasis), palyginamųjų biologinio įsisavinamumo tyrimų duomenų nepakanka naujojo preparato saugumui ir veiksmingumui įrodyti, todėl reikia pateikti papildomų duomenų.

Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml tirpalas buvo kuriamas taip, kad savo cheminėmis, terapinėmis ir funkcinėmis savybėmis būtų ekvivalentiškas kitiems ES jau patvirtintiems infuziniams tirpalams, kurių sudėtyje yra ibuprofeno. Įrodyta, kad Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infuzinio tirpalo sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos neturėtų turėti įtakos ibuprofeno skyrimui, be to, šie preparatai sulašinami į veną per tokį patį laiką (30 minučių). Atsižvelgiant į panašią šių skirtingų intraveninių tirpalų sudėtį ir remiantis Gairėmis dėl biologinio ekvivalentiškumo tyrimo (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**), kuriose nustatyta, kad šiuo atveju paprastai nereikia atlikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimo, laikoma, kad papildomi tyrimai yra nebūtini su šia kreipimosi procedūra susijusiai paraiškai pagrįsti.

Pareiškėjas pateikė publikuotus duomenis, kuriais įrodyta, kad, intraveninį preparatą lyginant su referenciniu vaistiniu preparatu (t. y. „Zambon“ sukurtomis Espidifen 400 mg granulėmis geriamajam tirpalui), infuzijos laiką pakoregavus iki 30 minučių, C_{max} ir AUC 90 proc. pasikliautiniai intervalai (PI) visiškai atitinka pripažinimo intervalo ribas (80–125 proc.) . Remiantis pagrindinių kokybinių charakteristikų palyginimu, vartojamas intraveninis preparatas yra panašus į preparatą, dėl kurio pateikta paraiška. Remdamasis šia informacija, CHMP laikėsi nuomonės, kad preparato, dėl kurio pateikta paraiška, sąsaja su referenciniu vaistiniu preparatu yra įrodyta, todėl galima remtis pastarojo preparato ne klinikinių ir klinikinių tyrimų duomenimis.

Be to, CHMP atsižvelgė į kelis atsitiktinių imčių, kontroliuojamus klinikinius tyrimus, kurių metu buvo vertinamas intraveninio ibuprofeno veiksmingumas įvairiomis klinikinėmis aplinkybėmis, kai skausmas buvo dominuojantis simptomas arba karščiavimas buvo lydinantis požymis (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). Šiuose tyrimuose dalyvavo per 1 500 pacientų, iš kurių daugiau kaip 700 pacientų buvo gydomi intraveniniu ibuprofeno tirpalu (pvz., Caldolor). CHMP laikosi nuomonės, kad pateikta

pakankamai mokslinių straipsniuose paskelbtų duomenų siekiant pagrįsti tuos aspektus, kuriais naujasis vaistinis preparatas skiriasi nuo referencinio vaistinio preparato (t. y. papildomų veiksmingumo ir saugumo duomenų, susijusių su preparato, dėl kurio pateikta paraiška, farmacinė forma, vartojimo būdu ir indikacija, kurių nebuvo referencinio vaistinio preparato dokumentų rinkinyje).

Taigi, pateikta pakankamai duomenų siekiant pagrįsti tuos aspektus, kuriais naujasis preparatas skiriasi nuo referencinio vaistinio preparato (naują vartojimo būdą, farmacinę formą ir indikaciją), taip pat siekiant įrodyti, kad galima remtis referencinio vaistinio preparato ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenimis.

Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad pagal pasiūlytą indikaciją vartojamo vaistinio preparato, dėl kurio buvo pateikta paraiška, veiksmingumas ir saugumas yra įrodyti.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvaustė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį;
- komitetas apsvaustė visus pareiškėjo tiek raštu, tiek žodinio paaiškinimo metu pateiktus duomenis, susijusius su prieštaravimų sukėlusiais klausimais, kurie buvo iškelti kaip galimas rimtas pavojus visuomenės sveikatai, kaip nurodyta pranešime dėl šio kreipimosi;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad pateikta pakankamai duomenų, kuriais remiantis hibridinį preparatą Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infuzinį tirpalą galima susieti su ES įregistruotu referenciniu vaistiniu preparatu, kad būtų galima remtis atitinkamais pastarojo vaisto dokumentų rinkinyje pateiktais duomenimis;
- komitetas taip pat laikėsi nuomonės, kad pateikta pakankamai duomenų Ibuprofen Kabi naujos farmacinės formos, vartojimo būdo ir terapinės indikacijos veiksmingumui ir saugumui pagrįsti;
- todėl laikoma, kad Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infuzinio tirpalo veiksmingumas ir saugumas yra įrodyti;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, kad Ibuprofen Kabi ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, todėl rekomenduoja išduoti CHMP nuomonės I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą (-us). Preparato informaciniai dokumentai paliekami tokia galutine versija, kokia jie buvo patvirtinti Koordinavimo grupės procedūros metu, kaip nurodyta CHMP nuomonės III priede.