

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Ši procedūra susijusi su paraiška, pateikta pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalį, paraiška dėl generinio vaisto Ibuprofen NVT 400 mg minkštosios kapsulės, remiantis 2022 m. birželio 8 d. Lietuvos išduotu registracijos pažymėjimu. Referencinis vaistinis preparatas yra Nurofen Rapid 400 mg.

Per kartotinę procedūrą Ispanija iškelė svarbių klausimų dėl biologinio ekvivalentiškumo, kurie liko neišspręsti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h)) posėdyje; todėl procedūra buvo perduota Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP). 2023 m. lapkričio 17 d. Lietuva pradėjo šią kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį.

Ibuprofen NVT ir susijusių pavadinimų minkštosios kapsulės, kuriose yra 400 mg ibuprofeno. Tai yra nesteroidinis vaistas nuo uždegimo (NVNU), kuris veikia slopindamas prostaglandinų sintezę, konkurenciniu būdu grįžtamai slopindamas įvairias ciklooksigenazės (COX) izoformas tiek periferiniu lygmeniu, tiek centrinėje nervų sistemoje.

Pasiūlyta Ibuprofen NVT indikacija yra: „simptominis lengvo arba vidutinio stiprumo skausmo, pvz., galvos skausmo, dantų skausmo, menstruacijų skausmo (dismenorejos), raumenų skausmo (kontraktūrų) ar nugaros skausmo malšinimas, karščiavimo mažinimas. Šis vaistinis preparatas skiriamas suaugusiesiems ir vaikams nuo 12 metų.“

Kreipimosi procedūra pradėta išsiskyrus nuomonėms dėl pateikto registruoti preparato ir referencinio vaistinio preparato Nurofen rapid 400 mg minkštosios kapsulės priimtino T_{max} medianų skirtumo, kad juos būtų galima laikyti biologiškai ekvivalentiškais. Šiuo atveju Ispanija laikėsi nuomonės, kad generinio vaistinio preparato biologinis ekvivalentiškumas referenciniam vaistui nebuvo pakankamai įrodytas, todėl gali kilti rimtas pavojus visuomenės sveikatai, ir dėl to šis vaistinis preparatas negali būti registruotas.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Peržiūrėjęs pareiškėjo pateiktus duomenis, CHMP priėjo prie išvados, kad generinio vaistinio preparato ir referencinio vaistinio preparato biologinis ekvivalentiškumas neįrodytas.

Tiek taikant decentralizuotą procedūrą, tiek kartotinę procedūrą, taip pat pradėjus šią kreipimosi procedūrą, galiojančiose gairėse dėl ibuprofeno preparato biologinio ekvivalentiškumo (EMA/CHMP/356876/2017) jau buvo nurodyta, kad T_{max} yra svarbus farmakokinetinis (FK) parametras, į kurį reikia atsižvelgti atliekant geriamųjų greito atpalaidavimo preparatų, kurių sudėtyje yra 200–800 mg ibuprofeno, biologinio ekvivalentiškumo vertinimą; visų pirma, minėto preparato gairėse reikalaujama, kad tiriamojo ir referencinio preparatų T_{max} mediana ir intervalas būtų panašūs. Pateiktame tyrime biologinis ekvivalentiškumas referenciniam vaistiniam preparatui įrodytas C_{max} ir AUC atžvilgiu, tačiau T_{max} mediana nebuvo panaši (viena mediana (1,27 val.) yra beveik dvigubai didesnė už kitą (0,67 val.) – tai rodo 87,5 proc. skirtumą). CHMP taip pat atkreipė dėmesį, kad T_{max} rodo absorbcijos greitį jautriau nei C_{max} , o pagal absorbcijos greitį nustatoma vaisto veikimo pradžia, todėl jis yra kliniškai reikšmingas. Dėl metodinių priežasčių CHMP taip pat negali sutikti, kad parametras T_{max} post hoc būtų pakeistas kitu parametru Tonset.

Atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, CHMP laikosi nuomonės, kad generinio vaistinio preparato ir referencinio vaistinio preparato biologinis ekvivalentiškumas nėra įrodytas, todėl generinio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Todėl CHMP rekomenduoja, kai taikytina, netenkinti registracijos pažymėjimo paraiškos pagal kartotinę procedūrą ir sustabdyti jau suteiktą registracijos pažymėjimų galiojimą. Kad sustabdymo sąlyga būtų panaikinta, generinio vaistinio preparato ir referencinio vaistinio preparato biologinį ekvivalentiškumą

reikia įrodyti pagal visus kriterijus (90 proc. pasikliautinis intervalas: 80,00–125,00 proc. pagal AUC_{0-t} ir C_{max} ; panaši T_{max} mediana (≤ 20 proc. skirtumas, 80,00–125,00 proc.) ir intervalas).

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi,

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį;
- komitetas apsvarstė visus duomenis, kuriuos pareiškėjas pateikė dėl prieštaravimų, kurie buvo išreikšti dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad generinio vaistinio preparato ir referencinio vaistinio preparato T_{max} medianos nebuvo panašios;
- komitetas priėjo prie išvados, kad turimi duomenys nepatvirtina Ibuprofen NVT 400 mg minkštųjų kapsulių biologinio ekvivalentiškumo referenciniam vaistiniam preparatui;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, kad Ibuprofen NVT 400 mg minkštųjų kapsulių naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas;

todėl komitetas rekomenduoja netenkinti registracijos pažymėjimo paraiškos ir sustabdyti esamų registracijos pažymėjimų galiojimą.

Registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sustabdymo panaikinimo sąlyga nurodyta CHMP nuomonės III priede.