

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Ibuprofēns ir propionskābes atvasinājums ar pretsāpju, pretiekaisuma un pretdrudža iedarbību. Tiek uzskatīts, ka zāļu terapeitiskā iedarbība rodas no to inhibējošās ietekmes uz enzīmu ciklooksigenāzi, kas izraisa prostaglandīnu sintēzes izteiktu samazinājumu.

Ibuprofēns (intravenozi) ir indicēts pieaugušajiem

- akūtu vidēji smagu sāpju simptomātiskai ārstēšanai īstermiņā un
- drudža simptomātiskai ārstēšanai īstermiņā,

ja intravenoza (i. v.) ievadīšana ir klīniski pamatota un citi ievadīšanas veidi nav iespējami.

Pamatinformācija par dokumentāciju un decentralizēto procedūru (DCP)

Procedūra attiecas uz hibrīdzāļu pieteikumu *Ibuprofen Kabi* 400 mg/100 ml intravenozā šķīduma infūzijām reģistrācijas apliecībai, kas iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu. Atsauces zāles (RefMP) ir *Espidifen* 400 mg granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, ko ražoja uzņēmums *Zambon, S.A.U.*, un ko apstiprināja Spānijā 2006. gada 3. decembrī, bet atsauc 2014. gada 26. maijā.

Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml intravenozā šķīduma infūzijām pieteikums saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu tika iesniegts, lai ieviestu atšķirīgu zāļu formu, ievadīšanas veidu un terapeitiskās indikācijas attiecībā uz ES atsauces zālēm.

Šajā pieteikumā pieteikuma iesniedzējs atsaucās uz citu ibuprofēna 400 mg/100 ml šķīdumu infūzijām, kas arī ir reģistrēts saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu un uzrādīja tādu pašu RefMP kā *Ibuprofen Kabi* 400 mg/100 ml šķīdums infūzijām. Pieteikumam, kas saistīts ar reģistrētām zālēm, noteikta saistība starp RefMP (*Espidifen*, granulām iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai) un salīdzinošu bioekvivalences (BE) pētījumu.

Netika veikts salīdzinošs biopieejamības pētījums, kurā salīdzinātu *Ibuprofen Kabi* 400 mg/100 ml šķīdumu infūzijām ar ES atsauces zālēm.

Lai pamatotu *Ibuprofen Kabi* 400 mg/100 ml šķīduma infūzijām iedarbīgumu un drošumu, pieteikuma iesniedzējs iesniedza arī plašu informāciju no zinātniskām publikācijām par ibuprofēna preparātiem intravenozai ievadīšanai, it īpaši saistībā ar *Caldolor* (intravenozān ibuprofēna zālēm, kas 2009. gadā apstiprinātas ASV).

Ierosinātais *Ibuprofen Kabi* 400 mg/100 ml šķīduma zāļu apraksts infūziju šķīdumam ir vienāds (piemēram, indikācijas, infūzijas ilgums) ar citu ibuprofēna intravenozi lietojamu zāļu formu aprakstiem. Zāļu aprakstā tika arī ņemta vērā jaunākā publicētā informācija par ibuprofēnu saturošo zāļu drošumu un iedarbīgumu.

Par dalībvalsts, kas iebilst, pamatojumu reģistrācijas apliecības pieteikuma noraidīšanai

Dalībvalsts, kas iebilda, Nīderlande uzskatīja, ka zālēm, kurām iesniedza pieteikumu, nav noteikts pozitīvs risks un ieguvumu samērs, jo trūkst datu saistības starp *Ibuprofen Kabi* 400 mg/100 ml šķīdumu infūzijām un atsauces zālēm, kā arī nav atkārtota apliecinājuma, ka varētu pajauties uz atsauces zāļu dokumentācijas attiecīgajiem datiem. Attiecīgi ar aktīvo vielu ibuprofēnu saistītie preklīniskie un klīniskie dati, kā norādīts šā pieteikuma iesniedzēja dokumentācijā, ir jāuzskata par nepietiekamiem. Nīderlande pieprasīja pārskatīšanu Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (CMDh). Tā kā CMDh procedūras laikā netika panākta vienošanās, neatrisinātā problēma, ko Nīderlande uzskatīja par iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai (PSRPH, tika nodota Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai CHMP.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml šķīduma infūzijām aktīvā viela ir ibuprofēns, labi zināma viela, kas vairāk nekā 50 gadus tiek klīniski lietota Eiropas Savienībā iekšķīgai lietošanai un kas vairāk nekā 30 gadus lielā skaitā valstu ir pieejama kā bezrecepšu zāles (OTC) vairāku pašierobežojošu stāvokļu ārstēšanai, tostarp vieglu līdz vidēji smagu sāpju un drudža simptomātiskai atvieglošanai. Ibuprofēnam ir plašs terapeitiskais diapazons no 10 līdz 50 µg/ml, toksiskā koncentrācija serumā > 100 µg/ml.

Ibuprofēna lietošana pacientiem stacionārā vai pēc operācijas iepriekš ir bijusi ierobežota, jo tirdzniecībā nav bijusi pieejama parenterāla zāļu forma. Eiropas Savienībā ir pieejami vairāki ibuprofēnu saturoši šķīdumi infūzijām.

Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml intravenozā šķīduma infūzijām pieteikums saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu tika iesniegts, lai ieviestu jaunu zāļu formu, ievadīšanas veidu un indikācijas attiecībā uz ES atsaucēs zālēm. Ir jānosaka saistība ar atsaucēs zālēm, lai varētu paļauties uz atbilstošajiem rezultātiem no preklīniskajiem testiem un klīniskajiem pētījumiem, kas veikti ar minētajām RefMP. Tomēr, tā kā ir pieejami dažādi ievadīšanas veidi (intravenozi salīdzinājumā ar iekšķīgu lietošanu), salīdzinošajos biopieejamības pētījumos tika iegūti ierobežoti pierādījumi par drošumu un iedarbīgumu un rezultātā pamatojumam ir nepieciešami papildu dati.

Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml šķīdums tika izstrādāts kā ķīmiski, terapeitiski un funkcionāli līdzvērtīgs citiem ibuprofēnu saturošiem infūziju šķīdumiem, kas jau ir apstiprināti Eiropas Savienībā. Ir pierādīts, ka nav paredzams, ka *Ibuprofen Kabi* 400 mg/100 ml šķīduma infūzijām palīgvielas varētu ietekmēt ibuprofēna ievadīšanu, un šīs zāles tiek ievadītas tādā pašā laika periodā (ar 30 minūšu infūziju). Ņemot vērā dažādu intravenozo šķīdumu līdzīgo sastāvu un vadlīnijas par bioekvivalences izpēti (CPMP/EWP/QWP/1401/98 1. red./ groz.**), kurās atrunāts, ka bioekvivalences pētījums vispārīgi nav nepieciešams šajā gadījumā, un netiek uzskatīts, ka turpmākie pētījumi šajā dokumentā minētajam pieteikumam būtu nepieciešami.

Pieteikuma iesniedzējs uzrādīja publicētos datus, kuros minēts, ka, infūzijas laiku pielāgojot uz 30 minūtēm, C_{max} un AUC 90 % ticamības intervāls ievērojami ietilpst pieņemamā diapazona robežās (80–125 %), ja salīdzina šķīdumu intravenozai ievadīšanai ar atsaucēs zālēm (t. i., *Espidifen* 400 mg granulām iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, *Zambon*). Izmantotā intravenozā zāļu forma ir salīdzināma ar zālēm, par kurām iesniegts pieteikums, pamatojoties uz galveno kvalitātes rādītāju salīdzinājumu. Ņemot vērā iepriekš minēto, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja uzskatīja, ka ir noteikta saistība starp zālēm, par kurām iesniegts pieteikums, un atsaucēs zālēm, un tas nozīmē, ka var paļauties uz atsaucēs zāļu neklīniskajiem un klīniskajiem datiem.

Turklāt Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja ņēma vērā vairākus randomizētus, kontrolētus klīniskos pētījumus, kuros tika novērtēts intravenozā ibuprofēna iedarbīgums dažādos klīniskajos apstākļos, kad sāpes bija dominējošais simptoms vai drudzis bija kā blakusparādība (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]). Šajos pētījumos piedalījās vairāk nekā 1500 pacientu, no kuriem 700 pacientu tika ārstēti ar ibuprofēna intravenozo šķīdumu (piemēram, *Caldolor*). CHMP uzskatīja, ka ir iesniegts pietiekams publikāciju datu apjoms, kas pamato atšķirības ar atsaucēs zālēm (t. i., papildu iedarbīguma un drošuma dati saistībā ar zāļu formu, ievadīšanas veidu un indikāciju zālēm, par kurām iesniegts pieteikums, un kas nav iekļauti atsaucēs zāļu dokumentācijā).

Kopumā ir iesniegts pietiekams datu apjoms, lai pamatotu atšķirības *salīdzinājumā ar atsaucēs zālēm* (jauns ievadīšanas veids, zāļu forma un indikācija), kā arī nodrošinātu palāvību uz atsaucēs zāļu preklīniskajiem un klīniskajiem datiem.

Tāpēc Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja uzskatīja, ka zāļu, par kurām iesniegts pieteikums, iedarbīgums un drošums ieteiktajai indikācijai ir noteikts.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu izskatīja pārskatīšanas pieprasījumu,
- Komiteja ņēma vērā pieteikuma iesniedzēja iesniegto datu kopumu (gan rakstiski, gan mutisko skaidrojumu laikā) attiecībā uz iebildumiem, kas izteikti par iespējamo nopietno risku sabiedrības veselībai, kā minēts šīs pārskatīšanas paziņojumā,
- Komiteja uzskatīja, ka ir iesniegts pietiekams datu apjoms, lai varētu noteikt saikni starp hibrīdzālēm *Ibuprofen Kabi* 400 mg/100 ml šķīdumu infūzijām un ES atsaucē zālēm, lai varētu palauties uz atsaucē zāļu dokumentācijā minētajiem saistošajiem datiem,
- Komiteja arī uzskatīja, ka ir iesniegti pietiekami dati, lai pamatotu *Ibuprofen Kabi* jaunās zāļu formas, ievadīšanas veida un terapeitiskās indikācijas iedarbīgumu un drošumu,
- tiek uzskatīts, ka *Ibuprofen Kabi* 400 mg/100 ml šķīduma infūzijām iedarbīgums un drošums ir noteikts,

Komiteja uzskata *Ibuprofen Kabi* un saistīto nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecību par pozitīvu un attiecīgi iesaka piešķirt reģistrācijas apliecību(-as) CHMP atzinuma I pielikumā minētajām zālēm. Zāļu informācija paliek tāda pati kā galīgajā versijā, par kuru vienojās Koordinācijas grupas procedūrā, kas minēta CHMP atzinuma III pielikumā.