

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Procedūra attiecas uz pieteikumu, kas iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 1. punktu, ģenērisko pieteikumu par *Ibuprofen NVT*, 400 mg, mīkstām kapsulām un pamatojoties uz Lietuvas 2022. gada 8. jūnijā piešķirto tirdzniecības atļauju. Atsauces zāles ir *Nurofen Rapid* 400 mg.

Atkārtotas lietošanas procedūras (*RUP*) laikā Spānija izvirzīja būtiskus jautājumus par bioekvivalenci, kas saglabājās neatrisināti arī Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupā (*CMDh*), līdz ar to procedūra tika tālāk nodota *CHMP*. 2023. gada 17. novembrī Lietuva ierosināja šo pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu.

Ibuprofen NVT un sinonīmiskie nosaukumi ir mīksta kapsula, kas satur 400 mg ibuprofēna. Tas ir nesteroids pretiekaisuma līdzeklis (*NPL*), kas darbojas, novēršot prostaglandīnu sintēzi, konkurējot un atgriezeniski inhibējot dažādas ciklooksigenāzes (*COX*) izoformas gan perifērā līmenī, gan centrālajā nervu sistēmā.

Ierosinātā *Ibuprofen NVT* norāde ir šāda: "vieglu līdz vidēji smagu sāpju, piemēram, galvassāpju, zobu sāpju, menstruālo sāpju/dismenorejas, muskuļu sāpju (kontraktūru) vai muguras sāpju, febrilo stāvokļu, simptomātiska mazināšana. Šīs zāles ir indicētas pieaugušajiem un bērniem, kas vecāki par 12 gadiem."

Pārvērtēšana tika ierosināta, jo bija atšķirīgi viedokļi par pieļaujamo atšķirību starp T_{max} mediānu starp zālēm, par kurām iesniegts pieteikums, un atsauces zālēm *Nurofen rapid* 400 mg mīkstajām kapsulām, lai tās varētu uzskatīt par bioekvivalentām. Šajā gadījumā Spānija uzskatīja, ka nav pietiekamu pierādījumu par ģenērisko zāļu bioekvivalenci ar atsauces zālēm, un līdz ar to pastāv iespējams nopietns risks sabiedrības veselībai, kas kavētu zāļu reģistrāciju.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Pārskatot pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus, *CHMP* secināja, ka ģenērisko zāļu un atsauces zāļu bioekvivalence nav pierādīta.

Gan decentralizētās, gan atkārtotas lietošanas procedūru piemērošanas laikā, gan šīs pārvērtēšanas sākumā spēkā esošie ibuprofēna zālēm specifiskie bioekvivalences norādījumi (*EMA/CHMP/356876/2017*) jau norādīja T_{max} kā svarīgu farmakokinētisko (*FK*) parametru, kas jāņem vērā iekšķīgi lietojamo ibuprofēna 200 mg līdz 800 mg saturošo preparātu bioekvivalences novērtēšanā; konkrēti, minētajām zālēm īpašajās vadlīnijās bija noteikts, ka T_{max} starp testa zālēm un atsauces zālēm ir salīdzināma mediāna un diapazons. Iesniegtajā pētījumā tika uzrādīta C_{max} un *AUC* bioekvivalence ar atsauces zālēm, taču T_{max} mediāna nebija salīdzināma (viena mediāna (1,27 h) ir gandrīz divas reizes lielāka par otru (0,67 h), kas norāda uz 87,5 % atšķirību). *CHMP* arī norādīja, ka T_{max} norāda uz absorbcijas ātrumu ar lielāku jutību nekā C_{max} , savukārt absorbcijas ātrums nosaka iedarbības sākumu un tādēļ ir klīniski nozīmīgs. Metodoloģisku iemeslu dēļ *CHMP* arī nevar *post hoc* apstiprināt T_{max} parametra aizstāšanu ar citu parametru, T_{onset} .

Nemot vērā vispārējos pieejamos datus, *CHMP* uzskata, ka ģenērisko zāļu un atsauces zāļu bioekvivalence nav pierādīta, un līdz ar to uzskata, ka ģenērisko zāļu ieguvumu un riska attiecība ir negatīva.

Tāpēc *CHMP* iesaka attiecīgā gadījumā noraidīt reģistrācijas apliecības pieteikumu, uz kuru attiecas atkārtotas lietošanas procedūra, un apturēt jau piešķirto reģistrācijas apliecību darbību. Lai atceltu suspensiju, bioekvivalence starp ģenēriskajām zālēm un atsauces zālēm jāpierāda attiecībā uz visiem kritērijiem (90 % ticamības intervāls: 0,5–125,00 % *AUC*_{0-t} un C_{max} ; salīdzināma mediāna (≤ 20 % atšķirība, 80,00–125,00 %) un diapazons T_{max}).

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu izskatīja pārvērtēšanas pieprasījumu;
- Komiteja izvērtēja visus pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus saistībā ar paustajiem iebildumiem par potenciāli nopietniem draudiem sabiedrības veselībai;
- Komiteja uzskatīja, ka ģenērisko zāļu un atsauces zāļu mediāna T_{max} nav salīdzināma.
- Komiteja secināja, ka pieejamie dati neliecina par *Ibuprofen NVT* 400 mg mīkstās kapsulas bioekvivalenci atsauces zālēm.

Tāpēc Komiteja uzskata, ka *Ibuprofen NVT* 400 mg mīksto kapsulu ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga.

Tāpēc Komiteja iesaka noraidīt reģistrācijas apliecības pieteikumu un apturēt spēkā esošās reģistrācijas apliecības.

Reģistrācijas apliecības(-u) darbības apturēšanas atcelšanas nosacījums ir izklāstīts CHMP atzinuma III pielikumā.