

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Ibuprofen huwa derivattiv tal-aċidu propjoniku b'attività analgeżika, antiinfjammatorja u antipiretika. Huwa maħsub li l-effetti terapewtiċi tal-medicina jirriżultaw mill-effett inibitorju tagħha fuq l-enzima ċiklossigenaži, li twassal għal tnaqqis evidenti fis-sintezi tal-prostaglandina.

Ibuprofen (gol-vina) huwa indikat fl-adulti

- għat-trattament sintomatiku għal terminu qasir ta' wġiġh moderat akut, u
- għat-trattament sintomatiku għal terminu qasir tad-deni,

meta l-mod ta' kif jingħata minn gol vina (IV) ikun klinikament iġġustifikat u meta modi ta' kif jingħata oħra ma jkunux possibbli.

Informazzjoni ta' sfond dwar id-dossier u l-proċedura DCP

Il-proċedura tikkonċerna applikazzjoni ibrida għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni gol-vina ppreżentata skont l-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE. Il-prodott mediċinali ta' referenza (RefMP) huwa Espidifen 400 mg granuli għal soluzzjoni orali minn Zambon, S.A.U, approvat fi Spanja fit-03 ta' Diċembru 2006, u sadanittant irtirat fis-26 ta' Mejju 2014.

L-applikazzjoni għal Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni tal-Artikolu 10(3) giet ippreżentata biex tintroduċi forma farmaċewtika, mod ta' kif jingħata, u indikazzjonijiet terapewtiċi differenti fil-konfront tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE.

F'din l-applikazzjoni, l-applikant għamel referenza għal ibuprofen 400 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni ieħor, li gie awtorizzat ukoll skont l-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE u kellu l-istess RefMP bħal Ibuprofen Kabi 400 mg/100 mL soluzzjoni għall-infużjoni. Għall-applikazzjoni relatata mal-prodott awtorizzat, giet stabbilita rabta mar-RefMP (Espidifen, granuli għal soluzzjoni orali) bi studju komparattiv ta' bijoekwivalenza (BE)

Ma sar l-ebda studju komparattiv tal-bijodisponibbiltà li jqabbel Ibuprofen Kabi 400 mg/100 mL soluzzjoni għall-infużjoni mal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE.

B'appoġġ għall-effikaċja u s-sigurtà ta' Ibuprofen Kabi 400 mg/100 mL soluzzjoni għall-infużjoni, l-applikant ippreżenta wkoll dokumentazzjoni estensiva ppubblikata għall-preparazzjonijiet ta' ibuprofen gol-vina, b'mod partikolari mal-prodott Caldolor (prodott ta' ibuprofen IV approvat fl-Istati Uniti fl-2009).

L-SmPC propost għal Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni huwa konsistenti (eż. indikazzjonijiet, kemm iddum l-infużjoni) mal-SmPCs ta' formulazzjonijiet oħrajn ta' Ibuprofen IV. Fl-SmPC giet kkunsidrata wkoll l-aħħar informazzjoni ppubblikata dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodotti mediċinali li fihom ibuprofen.

Dwar ir-raġunijiet tal-Istat Membru li oġġezzjona għar-rifjut tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

L-Istat Membru (SM) li oġġezzjona, in-Netherlands (NL), kien tal-fehma li ma giex stabbilit bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċji u r-riskji għall-prodott li għalih saret l-applikazzjoni minħabba *data* li torbot nieqsa bejn Ibuprofen Kabi 400 mg/100 mL soluzzjoni għall-infużjoni u r-RefMP, u għalhekk ma kien hemm l-ebda assigurazzjoni fir-rigward li wieħed jista' jiddependi mid-*data* rilevanti fid-dossier tal-prodott ta' referenza. Għaldaqstant, id-*data* preklinika u klinika relatata mas-sustanza attiva ibuprofen, kif ipprovduta fid-dossier ta' dan l-applikant, għandha titqies bħala insuffiċjenti. In-NL talbet riferiment lill-Grupp ta' Koordinazzjoni għal Proċedura tar-Rikonossiment Reċiproku u l-Proċedura Deċentralizzata

— Bniedem (CMDh). Minħabba li ma seta' jintlaħaq ebda qbil matul il-proċedura tas-CMDh, il-kwistjoni mhux solvuta, li għet meqjusa bħala riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika (PSRPH) min-Netherlands, għet riferuta lis-CHMP.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Is-sustanza attiva ta' Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni hija ibuprofen, sustanza magħrufa sew li ilha f'użu kliniku għall-għoti orali fl-UE għal aktar minn 50 sena u li hija disponibbli bħala prodott mediċinali mingħajr riċetta (OTC) għal aktar minn 30 sena f'għadd kbir ta' pajjiżi għat-trattament ta' għadd ta' kundizzjonijiet awtolimitanti inkluż is-serħan sintomatiku ta' wġiġh u deni minn ħfief għal moderati. Ibuprofen għandu medda terapewtika wiesgħa bejn 10 u 50 µg/mL, bil-konċentrazzjoni tossika fis-seru tkun ta' >100 µg/mL.

Qabel, l-użu ta' ibuprofen fil-pazjenti fl-isptar jew f'ambjent ta' wara kirurġija kien limitat minħabba n-nuqqas ta' formulazzjoni parenterali disponibbli kummerċjalment. Sadanittant, hemm diversi soluzzjonijiet għall-infużjoni li fihom ibuprofen disponibbli fl-UE.

L-applikazzjoni għal Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni tal-Artikolu 10(3) għet ipprezentata biex tintroduċi forma farmaċewtika, mod ta' kif jingħata u indikazzjonijiet differenti meta mqabbla mal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE. Hemm bżonn ta' rabta mal-prodott mediċinali ta' referenza sabiex ikun jista' jiddependi mir-riżultati xierqa tat-testijiet prekliniċi u l-provi kliniċi ġġenerati mill-imsemmi RefMP. Madankollu, minħabba l-mod differenti ta' kif jingħata (il-mod ta' kif jingħata orali kontra ġol-vina), l-istudji komparattivi tal-bijodisponibbiltà jipprovdu evidenza limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja u, konsegwentement, għandhom ikunu appoġġati minn *data* addizzjonali.

Is-soluzzjoni ta' Ibuprofen Kabi 400 mg/100ml tfasslet biex tkun kimikament, terapewtikament u funzjonalment ekwivalenti għas-soluzzjonijiet l-oħra li fihom ibuprofen għall-infużjoni li huma diġà approvati fl-UE. Intwera li Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzzjoni għall-eċċipjenti tal-infużjoni mhuwix mistenni li jinfluwenza l-għoti ta' ibuprofen u dawn il-prodotti jingħataw matul l-istess perjodu ta' żmien (infużjoni ta' 30 minuta). Fid-dawl tal-kompożizzjoni simili tas-soluzzjonijiet ġol-vina differenti u b'kunsiderazzjoni tal-Linja Gwida dwar l-investigazzjoni tal-bioekwivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) fejn huwa stipulat li studju ta' BE b'mod ġenerali mhux meħtieġ f'dan il-każ, l-ebda studju ieħor mhu kkunsidrat bħala meħtieġ għall-applikazzjoni msemmija hawn.

L-applikant ipprovda *data* ppubblikata li turi li bil-ħin tal-infużjoni aġġustat għal 30 minuta, id-90 % ta' CIs ta' Cmax u AUC huma sewwa fil-limiti tal-medda ta' aċċettazzjoni (80-125 %) meta titqabbel soluzzjoni għall-għoti ġol-vina kontra l-prodott mediċinali ta' referenza (i.e. Espifen 400 mg granuli għal soluzzjoni orali, Zambon). Il-formulazzjoni IV użata hija komparabbli mal-prodott applikat abbażi tat-tqabbil tal-karatteristiċi ewlenin tal-kwalità. Abbażi ta' dan, is-CHMP qies li għet stabbilita rabta bejn il-prodott applikat u l-prodott mediċinali ta' referenza, li tippermetti li wieħed jibbaża fuq id-*data* mhux klinika u klinika ta' dan tal-aħħar.

Barra minn hekk, is-CHMP ħa nota ta' diversi provi kliniċi randomizzati u kkontrollati fejn għet evalwata l-effikaċja ta' Ibuprofen IV f'ambjenti kliniċi differenti fejn l-uġiġh kien is-sintomu predominanti jew id-deni bħala sinjal li jakkumpanjah (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]. Dawn l-istudji kienu jinkludu aktar minn 1 500 pazjent, li minnhom aktar minn 700 pazjent ġew ikkurati b'soluzzjoni Ibuprofen IV (eż. Caldolor). Is-CHMP jikkunsidra li għet ipprovduta *data* suffiċjenti mil-letteratura biex tiġġustifika d-differenzi kontra l-prodott mediċinali ta' referenza (jiġifieri *data* addizzjonali dwar l-

effikaċja u s-sigurtà relatata mal-għamla farmaċewtika, il-mod ta' kif jingħata u l-indikazzjoni tal-prodott li għalih saret l-applikazzjoni u li mhumiex koperti mid-dossier tar-RefMP).

B'mod ġenerali, ġiet ipprovduta *data* suffiċjenti biex tappoġġa d-differenzi kontra l-prodott mediċinali ta' referenza (mod ta' kif jingħata, għamla farmaċewtika u indikazzjoni ġodda), kif ukoll biex tiġi stabbilita d-dipendenza mid-*data* pre-klinika u klinika tal-prodott mediċinali ta' referenza.

Is-CHMP għalhekk ikkunsidra li l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott applikat fl-indikazzjoni proposta ġew stabbiliti.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE.
- Il-Kumitat ikkunsidra t-totalità tad-*data* ppreżentata mill-applikant, kemm bil-miktub kif ukoll matul Spjegazzjoni Orali, fir-rigward tal-oġġezzjonijiet imqajma bħala riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika kif rifless fin-notifika ta' dan ir-riferiment.
- Il-Kumitat qies li ġiet ippreżentata *data* suffiċjenti biex tippermetti li tiġi stabbilita r-rabta bejn il-prodott ibridu Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni kontra l-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE sabiex ikun hemm dipendenza mid-*data* rilevanti fid-dossier ta' dan tal-aħħar.
- Il-Kumitat qies ukoll li ġiet ippreżentata *data* suffiċjenti biex tappoġġa l-effikaċja u s-sigurtà tal-forma farmaċewtika, il-mod ta' kif jingħata u l-indikazzjoni terapewtika ġodda għal Ibuprofen Kabi.
- Għalhekk, huwa meqjus li l-effikaċja u s-sigurtà ta' Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni huma stabbiliti.

B'konsegwenza, il-Kumitat iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' Ibuprofen Kabi u ismijiet assoċjati huwa favorevoli u għalhekk jirrakkomanda l-ghoti tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I għall-opinjoni tas-CHMP. L-informazzjoni dwar il-prodott tibqa' kif inhi fil-verżjoni finali miksuba matul il-proċedura tal-Grupp ta' koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III għall-opinjoni tas-CHMP.