

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Il-proċedura tikkonċerna applikazzjoni sottomessa skont l-Artikolu 10(1) tad-Direttiva 2001/83/KE, applikazzjoni ġenerika għal Ibuprofen NVT, 400 mg, kapsuli rotob u abbaži tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq mogħtija mil-Litwanja fit-8 ta' Ġunju 2022. Il-prodott mediċinali ta' referenza huwa Nurofen Rapid 400 mg.

Matul il-proċedura ta' użu ripetut (RUP), Spanja qajmet kwistjonijiet ewlenin dwar il-bijoeqwivalenza li baqgħu mhux solvuti wkoll matul il-Grupp ta' Koordinazzjoni għal Proċeduri ta' Rikonossiment Reċiproku u Deċentralizzati - Umani (CMDh); għalhekk il-proċedura ġiet riferuta ulterjorment lis-CHMP. Fis-17 ta' Novembru 2023, il-Litwanja attivat dan ir-riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE.

Ibuprofen NVT u l-ismijiet assoċjati huma kapsula ratba li fiha 400 mg ta' ibuprofen. Hija mediċina antiinfjammatorja mhux sterojdali (NSAID) li taġixxi billi tipprevjeni s-sintezi tal-prostaglandini, permezz ta' inibizzjoni kompetittiva u reversibbli tad-diversi isoform ta' ċikloossigenaži (COX), kemm fil-livell periferali kif ukoll fis-sistema nervuża ċentrali.

L-indikazzjoni proposta ta' Ibuprofen NVT hija: "serħan mis-sintomi ta' uġiġħ hafif sa moderat bħal uġiġħ ta' ras, uġiġħ dentali, uġiġħ mestrwali/dismenorrea, uġiġħ muskolari (kontrazzjonijiet) jew uġiġħ fid-dahar, stati bid-deni. Dan il-prodott mediċinali huwa indikat għal adulti u tfal li għandhom aktar minn 12-il sena."

Ir-riferiment ġie attiv minhabba fehmiet differenti dwar id-differenza aċċettabbli għall-medjan T_{max} bejn il-prodott li saret applikazzjoni għalih u l-prodott mediċinali ta' referenza, Nurofen rapidu ta' 400 mg ta' kapsuli rotob, biex dawn jitqiesu bħala bijoeqwivalenti. F'dan il-każ, Spanja kienet tal-fehma li kien hemm nuqqas ta' prova adegwata għall-bijoeqwivalenza murija mill-prodott mediċinali ta' referenza għall-prodott mediċinali ta' referenza u, konsegwentement, kien hemm riskju potenzjali serju għas-saħħa pubblika li jipprevjeni l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Wara li eżamina d-*data* sottomessa mill-applikant, is-CHMP ikkonkluda li l-bijoeqwivalenza bejn il-prodott mediċinali ġeneriku u l-prodott mediċinali ta' referenza ma ġietx ippruvata.

Fiz-żmien tal-applikazzjoni kemm tal-proċeduri deċentralizzati kif ukoll ta' użu ripetut, u l-bidu ta' dan ir-riferiment, il-gwida ta' bijoeqwivalenza speċifika għall-prodott ibuprofen (EMA/CHMP/356876/2017) fis-sehħ diġà identifikat it- T_{max} bħala parametru farmakokinetiku (PK) importanti li għandu jiġi kkunsidrat fil-valutazzjoni ta' bijoeqwivalenza ta' formulazzjonijiet ta' rilaxx immedjat għall-użu orali li fihom 200 mg sa 800 mg ta' ibuprofen; b'mod partikolari, l-imsemmija gwida speċifika għall-prodott kienet tirrikjedi li t- T_{max} bejn it-test u l-prodott ta' referenza jkollhom medjan u firxa komparabbli. Fl-istudju sottomess, il-bijoeqwivalenza mal-prodott mediċinali ta' referenza ntweriet għal C_{max} u AUC iżda t- T_{max} medjan ma kienx komparabbli (medjan wieħed (1.27h) huwa kważi d-doppju tal-ieħor (0.67h), li jfisser differenza ta' 87.5 %). Is-CHMP innota wkoll li T_{max} huwa indikattiv tar-rata ta' assorbiment b'aktar sensitività minn C_{max} , filwaqt li r-rata ta' assorbiment tiddetermina l-bidu tal-azzjoni u għalhekk hija klinikament rilevanti. Is-sostituzzjoni tal-parametru $U_{massimu}$ ta' T post hoc b'bidu ieħor, T, lanqas ma tista' tiġi aċċettata mis-CHMP, għal raġunijiet metodoloġiċi.

Fid-dawl tad-*data* ġenerali disponibbli, is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bijoeqwivalenza bejn il-prodott mediċinali ġeneriku u l-prodott mediċinali ta' referenza ma ntwerietx u, konsegwentement, jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali ġeneriku huwa wieħed negattiv.

Għalhekk, is-CHMP jirrakkomanda, kif applikabbli, ir-rifjut tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ikkonċernata mill-proċedura ta' użu ripetut, u s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet

għat-tqegħid fis-suq diġà mogħtija. Għat-tneħħija tas-sospensjoni, il-bijoequivalenza bejn il-prodott mediċinali ġeneriku u l-prodott mediċinali ta' referenza għandha tintwera għall-kriterji kollha (intervall ta' kunfidenza ta' 90%: 80.00 – 125.00 % għal AUC_{0-t} u C_{max} ; medjan komparabbli ($\leq$ differenza ta' 20 %, 80.00–125.00 %) u medda għal T_{max}).

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* sottomessa mill-applikant fir-rigward tal-oġġezzjonijiet li tqajmu bħala riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.
- Il-Kumitat kien tal-fehma li t- T_{max} medjana tal-prodott mediċinali ġeneriku u tal-prodott mediċinali ta' referenza ma kinix komparabbli.
- Il-Kumitat ikkonkluda li d-*data* disponibbli ma stabbilixxietx il-bijoequivalenza ta' Ibuprofen NVT 400 mg ta' kapsula ratba għall-prodott mediċinali ta' referenza.

Konsegwentement, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Ibuprofen NVT 400 mg kapsuli rotob mhuwiex favorevoli.

Għalhekk, il-Kumitat jirrakkomanda r-rifjut tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq eżistenti.

Il-kundizzjoni għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni (jiet) għat-tqegħid fis-suq hija stabbilita fl-Anness III tal-opinjoni tas-CHMP.