

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Ibuprofen to pochodna kwasu propionowego o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. Uważa się, że działanie leku wynika z hamującego wpływu enzymu cyklooksygenazy, co powoduje znaczne ograniczenie syntezy prostaglandyn.

Ibuprofen (podawany dożylnie) jest wskazany u osób dorosłych:

- do krótkotrwałego objawowego leczenia ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu,
- do krótkotrwałego objawowego leczenia gorączki,

gdy podanie dożylne jest uzasadnione klinicznie i niemożliwe są inne drogi podania.

Informacje wstępne o dokumentacji i procedurze zdecentralizowanej

Procedura dotyczy wniosku hybrydowego o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml roztwór do infuzji dożylniej, złożonego zgodnie z art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE. Referencyjnym produktem leczniczym jest Espidifen 400 mg granulat do sporządzania roztworu doustnego, produkowany przez Zambon, S.A.U, zarejestrowany w Hiszpanii 3 grudnia 2006 r. i wycofany w toku sprawy z dniem 26 maja 2014 r.

Wniosek na mocy art. 10 ust. 3, dotyczący produktu Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml roztwór do infuzji, złożono w celu wprowadzenia innej postaci farmaceutycznej, drogi podania i wskazań terapeutycznych względem referencyjnego produktu leczniczego dostępnego w UE.

Wnioskodawca odniósł się do innego produktu zawierającego ibuprofen 400 mg/100 ml roztwór do infuzji, który uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu także na mocy art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE i w przypadku którego produkt referencyjny jest taki sam jak dla produktu Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml roztwór do infuzji. W przypadku wniosku dotyczącego produktu dopuszczonego do obrotu, ustanowiono „pomost” dla produktu referencyjnego (Espidifen, granulat do sporządzania roztworu doustnego) na podstawie komparatywnego badania biorównoważności.

Nie przeprowadzono badania biorównoważności porównującego Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml roztwór do infuzji z referencyjnym produktem leczniczym dostępnym w UE.

Na poparcie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml roztwór do infuzji wnioskodawca przedstawił liczne publikacje literaturowe dotyczące dożylnych preparatów ibuprofenu, zwłaszcza produktu Caldolor (dożylnego produktu zawierającego ibuprofen, zarejestrowanego w USA w 2009 r.).

Proponowana treść charakterystyki produktu leczniczego Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml roztwór do infuzji jest spójna (np. pod względem wskazań, czasu podawania wlewu) z charakterystykami innych postaci użytkowych ibuprofenu do podawania dożylnego. W ChPL uwzględniono też niedawno opublikowane informacje o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności produktów leczniczych zawierających ibuprofen.

Informacje o podstawach odrzucenia wniosku o udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez sprzeciwiające się państwo członkowskie

Według zgłaszającego obiektywnie państwa członkowskiego — Holandii — w przypadku ujętego we wniosku produktu nie wykazano dodatniego stosunku korzyści do ryzyka ze względu na brak danych łączących Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml roztwór do infuzji z produktem referencyjnym, dlatego nie było pewności, że można polegać na odpowiednich danych zawartych w dokumentacji produktu referencyjnego. W związku z tym dane przedkliniczne i kliniczne dotyczące substancji czynnej ibuprofen, zawarte w dokumentacji wnioskodawcy, należy uznać za niewystarczające. Holandia

zwróciła się do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh) o wszczęcie procedury arbitrażowej. Ponieważ w ramach procedury prowadzonej przez CMDh nie osiągnięto porozumienia, nierozwiązany problem, który Holandia uznała za potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego, przekazano do CHMP.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Substancją czynną w produkcie Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml roztwór do infuzji jest ibuprofen — substancja dobrze znana i stosowana w UE w warunkach klinicznych od ponad 50 lat jako produkt do podawania doustnego, dostępna też w wielu krajach od ponad 30 lat jako produkt wydawany bez recepty, przeznaczony do leczenia licznych samoistnie ustępujących chorób, w tym do objawowego leczenia łagodnego albo umiarkowanego bólu i gorączki. Ibuprofen cechuje się szerokim zakresem terapeutycznym wynoszącym 10–50 µg/ml, a toksyczne stężenie w surowicy wynosi >100 µg/ml.

Stosowanie ibuprofenu w warunkach leczenia szpitalnego lub pooperacyjnego było wcześniej ograniczone ze względu na niedostępność komercyjnych postaci do podawania pozajelitowego. Tymczasem w UE dostępnych jest kilka roztworów do infuzji z ibuprofenem.

Wniosek na mocy art. 10 ust. 3, dotyczący produktu Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml roztwór do infuzji, złożono w celu wprowadzenia innej postaci farmaceutycznej, drogi podania i wskazań względem referencyjnego produktu leczniczego dostępnego w UE. Konieczne jest powiązanie z referencyjnym produktem leczniczym, pozwalające polegać na odpowiednich wynikach badań przedklinicznych i klinicznych uzyskanych w jego przypadku. Ze względu jednak na inną drogę podania (droga dożylna vs droga doustna) porównawcze badania biorównoważności dostarczają ograniczonych danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, a w konsekwencji muszą być uzupełnione dodatkowymi danymi.

Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml roztwór do infuzji zaprojektowano w taki sposób, aby był tożsamy pod względem chemicznym, terapeutycznym i funkcjonalnym z innymi zawierającymi ibuprofen roztworami do infuzji, dopuszczonymi już do obrotu w UE. Wykazano, że substancje pomocnicze w produkcie Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml roztwór do infuzji nie powinny wpływać na dostarczanie ibuprofenu, a wspomniane produkty podaje się przez taki sam czas (wlew trwający 30 minut). W świetle podobnego składu różnych roztworów do podawania dożylnego, z uwzględnieniem wytycznych dotyczących badania biorównoważności (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**), zakładających, że w takim przypadku zwykle nie jest ono wymagane, nie uznaje się, by w odniesieniu do przytoczonego wniosku konieczne było prowadzenie dalszych badań.

Wnioskodawca przedstawił opublikowane dane, które pokazują, że przy dostosowaniu czasu wlewu do 30 minut 90% CI dla C_{max} i AUC mieszczą się w granicach zakresu akceptacji (80–125%) w przypadku porównania roztworu do podawania dożylnego z referencyjnym produktem leczniczym (m.in. produktem Espidifen 400 mg granulat do sporządzania roztworu doustnego, Zambon). Zastosowana postać użytkowa do podawania dożylnego jest porównywalna z produktem będącym przedmiotem wniosku pod względem głównych parametrów jakościowych. Zgodnie z tym CHMP uznał, że ustalono powiązanie między produktem będącym przedmiotem wniosku a referencyjnym produktem leczniczym, co pozwala polegać na danych nieklinicznych i klinicznych uzyskanych w przypadku tego ostatniego.

Ponadto CHMP zauważył, że przeprowadzono kilka randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, oceniających skuteczność ibuprofenu w postaci do podawania dożylnego w różnych warunkach klinicznych, gdzie głównym objawem był ból lub ból, któremu towarzyszyła gorączka (Southworth i wsp. [2009], Singla i wsp. [2010], Kroll i wsp. [2011], Bernard i wsp. [1997], Morris i

wsp. [2010], Krudsood i wsp. [2010], Promes i wsp. [2011]). W badaniach tych uczestniczyło ponad 1500 pacjentów, z czego ponad 700 leczono ibuprofenem w postaci roztworu do podawania dożylnego (np. produktem Caldolor). CHMP uznaje, że przedstawione dane literaturowe wystarczają do uzasadnienia różnic w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym (tj. dodatkowe dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dotyczące postaci farmaceutycznej, drogi podania i wskazania produktu będącego przedmiotem wniosku, niezawarte w dokumentacji produktu referencyjnego).

Ogólnie rzecz biorąc, przedstawiono wystarczające dane dotyczące różnic w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym (nowa droga podania, postać farmaceutyczna i wskazanie), a także uzasadniające możliwość polegania na danych przedklinicznych i klinicznych uzyskanych w przypadku referencyjnego produktu leczniczego.

CHMP uznał więc, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu będącego przedmiotem wniosku w proponowanym wskazaniu zostały ustalone.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył wniosek dotyczący procedury arbitrażowej zgodnie z art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE.
- Komitet rozważył całość danych przedstawionych przez wnioskodawcę — zarówno na piśmie, jak i podczas wyjaśnień ustnych — w związku z zastrzeżeniami podniesionymi jako potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego, zawartymi w zawiadomieniu o procedurze arbitrażowej.
- Komitet uznał, że przedstawiono wystarczające dane, aby móc ustalić powiązanie między produktem hybrydowym Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml roztwór do infuzji a referencyjnym produktem leczniczym dostępnym w UE, co pozwala polegać na odpowiednich danych zawartych w dokumentacji tego ostatniego.
- Komitet uznał także, że przedstawiono wystarczające dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nowej postaci farmaceutycznej, drogi podania i wskazania terapeutycznego produktu Ibuprofen Kabi.
- W związku z powyższym uznaje się, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml roztwór do infuzji zostały ustalone.

Komitet uznaje więc, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Ibuprofen Kabi oraz nazw produktów związanych jest pozytywny, i dlatego zaleca udzielenie pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych wymienionych w aneksie I do opinii CHMP. Druk informacyjny pozostaje zgodny z wersją końcową ustaloną w trakcie procedury prowadzonej przez grupę koordynacyjną, opisaną w aneksie III do opinii CHMP.