

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Ibuprofenul este un derivat al acidului propionic cu activitate analgezică, antiinflamatoare și antipiretică. Se consideră că efectele terapeutice ale medicamentului sunt rezultatul efectului său de inhibare a enzimei ciclooxigenază, ceea ce duce la reducerea pronunțată a sintezei prostaglandinelor.

Ibuprofenul (intravenos) este indicat la adulți

- pentru tratamentul simptomatic de scurtă durată al durerii acute moderate și
- pentru tratamentul simptomatic de scurtă durată al febrei,

atunci când administrarea pe cale intravenoasă (i.v.) este justificată clinic și când alte căi de administrare nu sunt posibile.

Informații generale privind dosarul și procedura descentralizată

Procedura vizează o cerere hibridă de autorizare de punere pe piață pentru Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluție perfuzabilă intravenoasă, depusă în temeiul articolului 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE. Medicamentul de referință este Espidifen 400 mg granule pentru soluție orală, produs de Zambon, S.A.U, aprobat în Spania la 3 decembrie 2006 și retras între timp la 26 mai 2014.

Cererea bazată pe articolul 10 alineatul (3) pentru Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluție perfuzabilă a fost depusă în vederea introducerii unei forme farmaceutice, a unei căi de administrare și a unor indicații terapeutice diferite de cele ale medicamentului de referință autorizat în UE.

În cerere, solicitantul a făcut referire la un alt medicament care conține ibuprofen 400 mg/100 ml soluție perfuzabilă, care a fost autorizat tot în baza articolului 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE și are același medicament de referință ca Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluție perfuzabilă. Pentru cererea legată de produsul autorizat, a fost stabilită comparabilitatea cu medicamentul de referință (Espidifen, granule pentru soluție orală) printr-un studiu comparativ de bioechivalență (BE).

Nu s-au efectuat studii comparative de biodisponibilitate între Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluție perfuzabilă și medicamentul de referință autorizat în UE.

Pentru a susține eficacitatea și siguranța Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluție perfuzabilă, solicitantul a mai prezentat numeroase date din literatura de specialitate publicată pentru preparatele care conțin ibuprofen cu administrare intravenoasă, în special referitoare la Caldolor (medicament care conține ibuprofen i.v. aprobat în SUA în 2009).

RCP-ul propus pentru Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluție perfuzabilă este consecvent (de exemplu, indicații, durată de perfuzare) cu RCP-urile altor formulări care conțin ibuprofen i.v.. De asemenea, în RCP au fost luate în considerare cele mai recente informații publicate cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentelor care conțin ibuprofen.

Descrierea motivelor pentru care statul membru care a formulat obiecții a refuzat cererea de autorizare de punere pe piață

Statul membru (SM) care a formulat obiecții, Țările de Jos (NL), a considerat că nu s-a stabilit un raport beneficiu-risc pozitiv pentru medicamentul care face obiectul cererii din cauza lipsei datelor privind comparabilitatea dintre Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluție perfuzabilă și medicamentul de referință, și, prin urmare, nu se poate oferi asigurarea că cererea poate fi fundamentată pe datele relevante din dosarul medicamentului de referință. În consecință, datele preclinice și clinice referitoare la substanța activă ibuprofen, astfel cum au fost prezentate în dosarul solicitantului, trebuie considerate insuficiente. NL a solicitat înaintarea cazului către Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman (CMDh). Întrucât

nu s-a putut ajunge la un acord în cursul procedurii CMDh, problema nerezolvată, despre care NL considera că reprezintă un potențial risc grav pentru sănătatea publică (PRGSP), a fost înaintată către CHMP.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Substanța activă din Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluție perfuzabilă este ibuprofenul, o substanță bine cunoscută care se utilizează clinic în UE pentru administrare orală de mai bine de 50 de ani și care este disponibilă de mai bine de 30 de ani ca medicament cu eliberare fără prescripție medicală într-un număr mare de țări pentru tratamentul a diverse afecțiuni cu vindecare spontană, inclusiv pentru ameliorarea simptomatică a durerilor ușoare până la moderate și a febrei. Ibuprofenul are un interval terapeutic mare, cuprins între 10 și 50 µg/ml, iar concentrația serică toxică este > 100 µg/ml.

Utilizarea ibuprofenului la pacienții internați sau în condiții post-operatorii a fost limitată în trecut de lipsa unei formulări parenterale disponibile în comerț. Între timp, în UE sunt disponibile mai multe soluții perfuzabile care conțin ibuprofen.

Cererea bazată pe articolul 10 alineatul (3) pentru Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluție perfuzabilă a fost depusă în vederea introducerii unei forme farmaceutice, a unei căi de administrare și a unor indicații diferite de cele ale medicamentului de referință autorizat în UE. Este necesară stabilirea comparabilității cu medicamentul de referință pentru a putea utiliza rezultatele corespunzătoare ale testelor preclinice și ale studiilor clinice efectuate cu medicamentul de referință menționat. Cu toate acestea, din cauza căii de administrare diferite (cale intravenoasă față de cale orală), studiile comparative de biodisponibilitate oferă dovezi limitate privind siguranța și eficacitatea și, prin urmare, trebuie sprijinite de date suplimentare.

Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluție a fost conceput să fie echivalent din punct de vedere chimic, terapeutic și funcțional cu celelalte soluții perfuzabile care conțin ibuprofen deja aprobate în UE. S-a demonstrat că excipienții din Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluție perfuzabilă nu sunt de natură să influențeze administrarea ibuprofenului, iar medicamentele se administrează pe aceeași perioadă de timp (perfuzie de 30 de minute). Având în vedere compoziția similară a diferitelor soluții intravenoase și luând în considerare Ghidul privind investigarea bioechivalenței („Guideline on investigation of bioequivalence” - CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**), în care se stipulează că, în general, studiul de bioechivalență nu este necesar în acest caz, se consideră că nu mai sunt necesare alte studii pentru cererea menționată aici.

Solicitantul a prezentat date publicate care demonstrează că, la ajustarea timpului de perfuzare la 30 de minute, I₁ 90 % al C_{max} și al ASC se încadrează lejer în limitele intervalului de acceptanță (80-125 %) atunci când se compară o soluție cu administrare intravenoasă cu medicamentul de referință (și anume Espidifen 400 mg granule pentru soluție orală, Zambon). Compararea principalelor caracteristici de calitate arată că formularea i.v. utilizată este comparabilă cu medicamentul care face obiectul cererii. Pe această bază, CHMP a considerat că s-a stabilit comparabilitatea dintre medicamentul care face obiectul cererii și medicamentul de referință, ceea ce permite utilizarea datelor neclinice și clinice ale acestuia din urmă.

În plus, CHMP a luat notă de câteva studii clinice randomizate controlate în care a fost evaluată eficacitatea ibuprofenului i.v. în diferite cadre clinice unde durerea era simptomul predominant sau febra era un semn asociat (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]). Aceste studii au fost efectuate la peste 1 500 de pacienți, din care mai mult de 700 de pacienți au fost tratați cu ibuprofen soluție i.v. (de exemplu, Caldolor). CHMP consideră că au fost prezentate suficiente date din literatura

de specialitate pentru a justifica diferențele față de medicamentul de referință (adică date suplimentare privind eficacitatea și siguranța referitoare la forma farmaceutică, calea de administrare și indicația medicamentului care face obiectul cererii, acestea nefiind vizate de dosarul medicamentului de referință).

Per ansamblu, au fost prezentate date justificative suficiente pentru diferențele față de medicamentul de referință (noua cale de administrare, formă farmaceutică și indicație), precum și pentru a se stabili că pot fi folosite datele preclinice și clinice ale medicamentului de referință.

Prin urmare, CHMP a considerat că au fost stabilite eficacitatea și siguranța medicamentului care face obiectul cererii în indicația propusă.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE.
- Comitetul a analizat toate datele prezentate de solicitant, atât în scris, cât și în timpul explicațiilor verbale, ca răspuns la obiecțiile formulate privind potențialul risc grav pentru sănătatea publică, reflectate în notificarea acestei sesizări.
- Comitetul a considerat că au fost prezentate suficiente date pentru a permite stabilirea comparabilității între medicamentul hibrid Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluție perfuzabilă și medicamentul de referință autorizat în UE, astfel încât să poată fi utilizate datele relevante din dosarul acestuia din urmă.
- De asemenea, comitetul a considerat că au fost prezentate suficiente date pentru a susține eficacitatea și siguranța noii forme farmaceutice, ale noii căi de administrare și ale noii indicații terapeutice pentru Ibuprofen Kabi.
- Prin urmare, se consideră că au fost stabilite eficacitatea și siguranța Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml soluție perfuzabilă.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Ibuprofen Kabi și denumirile asociate este favorabil și, prin urmare, recomandă acordarea autorizației de punere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa I la avizul CHMP. Informațiile referitoare la medicament rămân conforme cu versiunea finală stabilită în cadrul procedurii Grupului de coordonare, astfel cum se menționează în Anexa III la avizul CHMP.