

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Ibuprofén je derivát kyseliny propiónovej s analgetickým, protizápalovým a antipyretickým účinkom. Predpokladá sa, že terapeutické účinky lieku vyplývajú z jeho inhibičného účinku na enzým cyklooxygenáza, čo vedie k výraznému zníženiu syntézy prostaglandínov.

Ibuprofén (intravenózný) je indikovaný u dospelých

- na krátkodobú symptomatickú liečbu akútnej stredne silnej bolesti a
- na krátkodobú symptomatickú liečbu horúčky,

ak je podávanie intravenóznou (IV) cestou klinicky opodstatnené a nie sú možné iné cesty podávania.

Základné informácie o dávkovaní a o decentralizovanom postupe

Postup sa týka hybridnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh pre liek Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infúzny intravenózný roztok predloženej podľa článku 10 ods. 3 smernice 2001/83/ES. Referenčným liekom je Espidifen 400 mg granulát na perorálny roztok od spoločnosti Zambon, S. A. U., ktorý bol povolený v Španielsku 3. decembra 2006 a medzičasom stiahnutý z trhu 26. mája 2014.

Žiadosť pre liek Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infúzny roztok bol podaná podľa článku 10 ods. 3 s cieľom zaviesť odlišnú liekovú formu, cestu podávania a terapeutické indikácie v porovnaní s referenčným liekom povoleným v EÚ.

V tejto žiadosti sa žiadateľ odvolával na iný ibuprofén 400 mg/100 ml infúzny roztok, ktorý bol tiež povolený podľa článku 10 ods. 3 smernice 2001/83/ES a mal rovnaký referenčný liek ako liek Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infúzny roztok. Na podanie žiadosti týkajúcej sa povoleného lieku bolo v rámci porovnávacej štúdie biologickej rovnocennosti stanovené prepojenie s referenčným liekom (Espidifen, granulát na perorálny roztok).

Nebola vykonaná žiadna štúdia biologickej dostupnosti porovnávajúca liek Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infúzny roztok s referenčným liekom povoleným v EÚ.

Na podporu účinnosti a bezpečnosti lieku Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infúzny roztok žiadateľ predložil aj rozsiahlu publikovanú literatúru týkajúcu sa intravenózných ibuprofénových prípravkov, konkrétne lieku Caldolor (intravenózný ibuprofénový liek povolený v USA od roku 2009).

Navrhovaný súhrn charakteristických vlastností lieku Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infúzny roztok (napr. terapeutické indikácie, trvanie infúzie) je v súlade so súhrnmi charakteristických vlastností liekov pre iné intravenózne formy ibuprofénu. V súhrne charakteristických vlastností lieku boli tiež zohľadnené najnovšie publikované informácie o bezpečnosti a účinnosti liekov, ktoré obsahujú ibuprofén.

O dôvodoch namietajúceho členského štátu na zamietnutie povolenia na uvedenie na trh

Namietajúci členský štát (ČS) Holandsko (NL) zastával názor, že nebol stanovený pozitívny pomer prínosu a rizika pre liek, pre ktorý bola podaná žiadosť, vzhľadom na nedostatok údajov na prepojenie lieku Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infúzny roztok s referenčným liekom, a preto neexistuje záruka spoľahlivosti príslušných údajov v dokumentácii referenčného lieku. Predklinické a klinické údaje súvisiace s liečivom ibuprofén, ako sú uvedené v dokumentácii tohto žiadateľa, by sa preto mali považovať za nedostatočné. NL požadovalo postúpenie veci Koordináčnej skupine pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh). Keďže nebolo možné počas postupu skupiny CMDh dosiahnuť dohodu, nevyriešený problém, ktorý Holandsko považovalo za potenciálne vážne riziko pre verejné zdravie (PSRPH), bol postúpený výboru CHMP.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Liečivo v lieku Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infúzny roztok je ibuprofén, čo je známa látka, ktorá sa v EÚ klinicky používa na perorálne podávanie viac než 50 rokov a vo veľkom počte krajín je viac než 30 rokov dostupná ako voľnopredajný liek (OTC) na liečbu samolimitujúcich ochorení vrátane symptomatického zmiernenia miernej až stredne silnej bolesti a horúčky. Ibuprofén má široký terapeutický rozsah od 10 do 50 µg/ml, pričom toxická sérová koncentrácia je >100 µg/ml.

Používanie ibuprofénu u hospitalizovaných pacientov alebo v pooperačnom prostredí bolo v minulosti obmedzené pre nedostatok komerčne dostupného parenterálneho zloženia. Momentálne je v EÚ dostupných niekoľko infúzných roztokov s obsahom ibuprofénu.

Podľa článku 10 ods. 3 bola podaná žiadosť pre liek Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infúzny roztok s cieľom zaviesť odlišnú liekovú formu, cestu podávania a terapeutické indikácie v porovnaní s referenčným liekom povoleným v EÚ. Prepojenie s referenčným liekom má zásadný význam, aby bolo možné spoľahnúť sa na príslušné výsledky predklinických testov a klinických skúšaní vygenerovaných s uvedeným referenčným liekom. V dôsledku odlišnej cesty podávania (intravenózna verzus perorálna cesta) poskytujú štúdie biologickej dostupnosti obmedzený dôkaz o bezpečnosti a účinnosti, a preto musia byť podporené ďalšími údajmi.

Liek Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml vo forme roztoku bol vyvinutý tak, aby bol chemicky, terapeuticky a funkčne rovnocenný s inými infúznymi roztokmi, ktoré obsahujú ibuprofén a sú už v EÚ povolené. Ukázalo sa, že pri pomocných látkach lieku Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infúzny roztok sa nepredpokladá ich vplyv na dodávanie ibuprofénu a že sa tieto lieky podávajú v rovnakej časovej lehote (30-minútová infúzia). Vzhľadom na podobné zloženie rôznych intravenózných roztokov a so zreteľom na Usmernenie k výskumu biologickej rovnocennosti (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. znenie 1/opr.**), v ktorom sa stanovuje, že v tomto prípade sa vo všeobecnosti nevyžaduje štúdia BE, nie sú pre postúpenú žiadosť nutné ďalšie štúdie.

Žiadateľ poskytol zverejnené údaje, ktoré preukazujú, že pri čase infúzie nastavenom na 30 minút sú 90 % intervaly spoľahlivosti pre C_{max} a AUC v rámci limitov rozsahu prijateľnosti (80 – 125 %) pri porovnaní roztoku na intravenózne podanie *verzus* referenčný liek (okrem iného liek Espidifen 400 mg granulát na perorálny roztok spoločnosti Zambon). Na základe porovnania hlavných kvalitatívnych vlastností je použitá intravenózna forma porovnateľná s liekom, pre ktorý bola podaná žiadosť. Na základe tejto skutočnosti dospel výbor CHMP k záveru, že bolo vytvorené prepojenie medzi liekom, pre ktorý bola podaná žiadosť, a referenčným liekom, ktoré umožňuje spoľahnúť sa na neklinické a klinické údaje referenčného lieku.

Výbor CHMP vzal navyše do úvahy niekoľko randomizovaných, kontrolovaných klinických skúšaní, ktoré posudzovali účinnosť intravenózneho ibuprofénu v rôznych klinických prostrediach, kde bola bolesť prevládajúcim príznakom alebo horúčka sprievodným znakom (Southworth a kol. [2009], Singla a kol. [2010], Kroll a kol. [2011], Bernard a kol. [1997], Morris a kol. [2010], Krudsood a kol. [2010], Promes a kol. [2011]). Tieto štúdie zahŕňali vyše 1500 pacientov, z ktorých vyše 700 bolo liečených intravenóznym ibuprofénovým roztokom (napr. liekom Caldorol). Výbor CHMP sa domnieva, že bol poskytnutý dostatok literatúry na odôvodnenie rozdielov v porovnaní s referenčným liekom (t. j. dodatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti, ktoré súvisia s liekovou formou, cestou podávania a indikáciou lieku, pre ktorý bola podaná žiadosť, a ktoré neboli zahrnuté do dokumentácie referenčného lieku).

Celkovo bolo poskytnutých dostatok údajov na podporu rozdielov oproti referenčnému lieku (nová cesta podávania, lieková forma a terapeutická indikácia), ako aj na stanovenie spoľahlivosti predklinických a klinických údajov o referenčnom lieku.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že v navrhutej indikácii bola stanovená účinnosť a bezpečnosť lieku, pre ktorý bola podaná žiadosť.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES,
- výbor posúdil celkové údaje, ktoré predložil žiadateľ v písomnej forme aj počas ústneho vysvetlenia v súvislosti so vznesenými námietkami ako potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie, ako sa uvádza v oznámení tohto postúpenia,
- výbor dospel k záveru, že bol predložený dostatok údajov na vytvorenie prepojenia medzi hybridným liekom Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infúzny roztok a referenčným liekom povoleným v EÚ s cieľom spoľahnúť sa na príslušné údaje v dokumentácii referenčného lieku,
- výbor tiež dospel k záveru, že bol predložený dostatok údajov na podporu účinnosti a bezpečnosti novej liekovej formy, cesty podávania a terapeutickú indikáciu lieku Ibuprofen Kabi,
- účinnosť a bezpečnosť lieku Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infúzny roztok sa preto považuje za stanovenú.

Výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Ibuprofen Kabi a súvisiacich názvov je priaznivý, a preto odporúča vydať povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CHMP. Informácie o lieku ostávajú podľa konečnej verzie dosiahnutej počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.