

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Ibuprofen je derivat propionske kisline z analgetičnim, protivnetnim in antipiretičnim delovanjem. Terapevtski učinki zdravila naj bi izhajali iz njegovega zaviralnega učinka na encim ciklooksigenazo, kar privede do izrazitega zmanjšanja sinteze prostaglandinov.

Ibuprofen (intravenski) je indiciran pri odraslih

- za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje akutne zmerne bolečine in
- za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje zvišane telesne temperature,

kadar je dajanje po intravenski (i. v.) poti klinično utemeljeno in kadar druge poti uporabe niso možne.

Osnovne informacije o dokumentaciji in decentraliziranem postopku

Postopek se nanaša na hibridno vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml intravenska raztopina za infundiranje, predloženo v skladu s členom 10(3) Direktive 2001/83/ES. Referenčno zdravilo je zdravilo Espidifen 400 mg zrnca za peroralno raztopino, ki ga proizvaja družba Zambon, S.A.U., in je bilo odobreno v Španiji 3. decembra 2006 ter umaknjeno 26. maja 2014.

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml raztopina za infundiranje v skladu s členom 10(3) je bila predložena z namenom uvedbe drugačne farmacevtske oblike, poti uporabe in terapevtskih indikacij glede na referenčno zdravilo v EU.

V tej vlogi se je predlagatelj skliceval na drugo zdravilo z ibuprofenom 400 mg/100 ml raztopina za infundiranje, ki je bilo tudi odobreno v skladu s členom 10(3) Direktive 2001/83/ES in je imelo isto referenčno zdravilo kot zdravilo Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml raztopina za infundiranje. Za vlogo v zvezi z zdravilom, ki je že pridobilo dovoljenje za promet, so s primerjalno študijo bioekvivalence pridobili premostitvene podatke z referenčnim zdravilom (Espidifen, zrnca za peroralno raztopino).

Primerjalna študija biološke uporabnosti, s katero bi primerjali zdravilo Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml raztopina za infundiranje z referenčnim zdravilom v EU, ni bila opravljena.

V podporo učinkovitosti in varnosti zdravila Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml raztopina za infundiranje je predlagatelj predložil tudi obširno objavljeno literaturo za intravenske pripravke z ibuprofenom, zlasti za zdravilo Caldolor (intravensko zdravilo z ibuprofenom, odobreno leta 2009 v ZDA).

Predlagani povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml raztopina za infundiranje je skladen (npr. glede indikacij, trajanja infundiranja) s povzetki glavnih značilnosti zdravila drugih intravenskih formulacij z ibuprofenom. V povzetku glavnih značilnosti zdravila so upoštevane tudi najnovejše objavljene informacije o varnosti in učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo ibuprofen.

O razlogih nasprotujoče države članice za zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet

Nasprotujoča država članica, Nizozemska, je menila, da za predlagano zdravilo ni bilo ugotovljeno pozitivno razmerje med tveganji in koristmi, in sicer zaradi manjkajočih premostitvenih podatkov med zdravilom Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml raztopina za infundiranje in referenčnim zdravilom, zato ni bilo zagotovljeno, da bi se lahko zanesli na zadevne podatke v dokumentaciji referenčnega zdravila. Tako je treba predklinične in klinične podatke v zvezi z učinkovino ibuprofen, predložene v dokumentaciji predlagatelja, šteti za nezadostne. Nizozemska je zahtevala napotitev na Skupino za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh). Ker med postopkom skupine CMDh ni bilo mogoče doseči

dogovora, je bilo nerešeno vprašanje, za katerega je Nizozemska menila, da lahko pomeni morebitno resno tveganje za javno zdravje, napoteno na odbor CHMP.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Učinkovina zdravila Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml raztopina za infundiranje je ibuprofen, dobro znana snov, ki je v EU v klinični uporabi za peroralno dajanje že več kot 50 let in je v številnih državah več kot 30 let na voljo kot zdravilo brez recepta za zdravljenje samoomejujočih bolezni, vključno s simptomatskim lajšanjem blage do zmerne bolečine in zvišane telesne temperature. Ibuprofen ima širok terapevtski razpon od 10 do 50 µg/ml, toksična koncentracija v serumu pa je > 100 µg/ml.

Uporaba ibuprofena v bolnišničnih ali pooperativnih okoliščinah je bila predhodno omejena zaradi pomanjkanja komercialno razpoložljive parenteralne formulacije. Zdaj je v EU na voljo več raztopin za infundiranje, ki vsebujejo ibuprofen.

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml raztopina za infundiranje v skladu s členom 10(3) je bila predložena z namenom uvedbe drugačne farmacevtske oblike, poti uporabe in indikacij glede na referenčno zdravilo v EU. Da bi se lahko zanesli na ustrezne rezultate predkliničnih testov in kliničnih preskušanj, opravljenih z omenjenim referenčnim zdravilom, so potrebni premostitveni podatki v zvezi z referenčnim zdravilom. Zaradi drugačne poti uporabe (intravenska v primerjavi s peroralno potjo) primerjalne študije biološke uporabnosti zagotavljajo omejene dokaze o varnosti in učinkovitosti, zato morajo biti podprte z dodatnimi podatki.

Zdravilo Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml raztopina je bila zasnovana kot kemijski, terapevtski in funkcionalni ekvivalent drugim raztopinam za infundiranje, ki vsebujejo ibuprofen in so že odobrene v EU. Dokazano je bilo, da naj pomožne snovi v zdravilu Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml raztopina za injiciranje ne bi vplivale na dostavo ibuprofena, ta zdravila pa se dajejo v enakem časovnem obdobju (v obliki 30-minutne infuzije). Glede na podobno sestavo različnih intravenskih raztopin in z upoštevanjem Smernic o ugotavljanju bioekvivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1/Corr**), v katerih je določeno, da v tem primeru bioekvivalenčna študija načeloma ni potrebna, je bilo ocenjeno, da za tu navedeno vlogo nadaljnje študije niso potrebne.

Predlagatelj je predložil objavljene podatke, ki kažejo, da sta s časom infundiranja, prilagojenega na 30 minut, ob primerjavi raztopine za intravensko dajanje in referenčnega zdravila (tj. zdravila Espidifen 400 mg zrnca za peroralno raztopino, Zambon) 90-odstotni interval zaupanja C_{max} in AUC znotraj razpona sprejemljivosti (80 %–125 %). Uporabljena intravenska formulacija je na podlagi primerjave glavnih značilnosti kakovosti primerljiva s predlaganim zdravilom. Na podlagi tega je odbor CHMP menil, da je povezava med predlaganim zdravilom in referenčnim zdravilom vzpostavljena, kar omogoča zanašanje na neklinične in klinične podatke slednjega.

Poleg tega je odbor upošteval več randomiziranih, nadzorovanih kliničnih preskušanj, v katerih so ocenjevali učinkovitost intravenskega ibuprofena v različnih kliničnih okoliščinah, pri katerih je bil glavni simptom bolečina ali kot pridruženi znak zvišana telesna temperatura (Southworth idr. [2009], Singla idr. [2010], Kroll idr. [2011], Bernard idr. [1997], Morris idr. [2010], Krudsood idr. [2010], Promes idr. [2011]). V te študije je bilo vključenih več kot 1 500 bolnikov, od katerih se jih je več kot 700 zdravilo z intravensko raztopino ibuprofena (npr. z zdravilom Caldolor). Odbor CHMP je menil, da so bili predloženi zadostni podatki iz literature, ki utemeljujejo razliko v primerjavi z referenčnim zdravilom (tj. dodatni podatki o učinkovitosti in varnosti, povezani s farmacevtsko obliko, potjo uporabe in indikacijo predloženega zdravila, ki niso zajeti v dokumentaciji referenčnega zdravila).

V celoti je bilo predloženih dovolj podatkov v podporo razlikam v primerjavi z referenčnim zdravilom (nova pot uporabe, farmacevtska oblika in indikacija) ter za vzpostavitev zanašanja na predklinične in klinične podatke referenčnega zdravila.

Odbor CHMP je zato menil, da sta učinkovitost in varnost predloženega zdravila za predlagano indikacijo ugotovljeni.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES;
- odbor je proučil vse podatke, ki jih je pisno in med ustno obrazložitvijo predložil predlagatelj v odziv na pomisleke glede morebitnih resnih tveganj za javno zdravje, kot odraža obvestilo o tej napotitvi;
- odbor je presodil, da je bilo predloženih dovolj premostitvenih podatkov med hibridnim zdravilom Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml raztopina za infundiranje in referenčnim zdravilom v EU, ki omogoča zanašanje na zadevne podatke v dokumentaciji tega zdravila;
- odbor je presodil tudi, da je bilo za zdravilo Ibuprofen Kabi predloženih dovolj podatkov v podporo učinkovitosti in varnosti nove farmacevtske oblike, poti uporabe in terapevtske indikacije;
- posledično se šteje, da sta učinkovitost in varnost zdravila Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml raztopina za infundiranje dokazani.

Odbor zato ocenjuje, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Ibuprofen Kabi in povezanih imen ugodno, in priporoča izdajo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I k mnenju odbora CHMP. Informacije o zdravilu ostajajo take, kot so v končni različici, pripravljeni v postopku skupine za usklajevanje, kakor je navedeno v Prilogi III k mnenju odbora CHMP.