

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Postopek se nanaša na vlogo, predloženo v skladu s členom 10(1) Direktive 2001/83/ES, generično vlogo za zdravilo Ibuprofen NST, 400 mg, mehke kapsule, in zadeva dovoljenje za promet z zdravilom, ki ga je izdala Litva 8. junija 2022. Referenčno zdravilo je zdravilo Nurofen Rapid 400 mg.

Španija je med postopkom za ponovljeno uporabo (RUP) izpostavila pomembna vprašanja v zvezi z bioekvivalenco, ki so ostala nerešena tudi v okviru Usklajevalne skupine za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh), zato je bil postopek napoten na odbor CHMP. Litva je 17. novembra 2023 sprožila ta napotitveni postopek v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES.

Zdravilo Ibuprofen NVT in povezana imena je na voljo v obliki mehke kapsule, ki vsebuje 400 mg ibuprofena. To je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID), ki deluje tako, da preprečuje sintezo prostaglandinov s kompetitivnim in reverzibilnim zaviranjem različnih izooblik ciklooksigenaze (COX), in sicer na periferni ravni in v osrednjem živčnem sistemu.

Predlagana indikacija zdravila Ibuprofen NVT je: „simptomatsko lajšanje blagih do zmernih bolečin, kot so glavobol, zobobol, bolečine med menstruacijo/dismenoreja, bolečine v mišicah (kontrakture) ali bolečine v hrbtu, febrilna stanja. To zdravilo je indicirano za odrasle in otroke, starejše od 12 let.“

Napotitveni postopek je bil sprožen zaradi različnih stališč o sprejemljivi razliki v mediani T_{max} med zdravilom, za katerega je bila vložena vloga, in referenčnim zdravilom Nurofen Rapid 400 mg mehke kapsule, da bi se ju štelo za bioekvivalentni. Španija je v obravnavanem primeru menila, da ni zadostnih dokazov o bioekvivalenci med generičnim in referenčnim zdravilom ter da zato obstaja možno resno tveganje za javno zdravje, zaradi česar se dovoljenje za promet z zdravilom ne izda.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja, ki ga je opravil odbor CHMP

Po pregledu podatkov, ki jih je predložil predlagatelj, je odbor CHMP zaključil, da bioekvivalenca med generičnim zdravilom in referenčnim zdravilom ni bila dokazana.

V času predložitve vloge po decentraliziranem postopku in postopku za ponovljeno uporabo ter ob začetku sedanje napotitve je bila v veljavnem navodilu za bioekvivalenco zdravil z ibuprofenom (EMA/CHMP/356876/2017) vrednost T_{max} že opredeljena kot pomemben farmakokinetični parameter, ki ga je treba upoštevati pri oceni bioekvivalence formulacij s takojšnjim sproščanjem za peroralno uporabo, ki vsebujejo od 200 mg do 800 mg ibuprofena; v posebnem navodilu za uporabo zdravila je bilo zlasti zahtevano, da ima vrednost T_{max} med testnim in referenčnim zdravilom primerljivo mediano in razpon. V predloženi študiji je bila bioekvivalenca z referenčnim zdravilom dokazana za C_{max} in AUC, vendar mediana T_{max} ni bila primerljiva (ena mediana (1,27 h) je skoraj dvakrat višja od druge (0,67 h), kar pomeni 87,5-odstotno razliko). Odbor CHMP je tudi opozoril, da vrednost T_{max} kaže na stopnjo absorpcije z večjo občutljivostjo kot C_{max} , medtem ko stopnja absorpcije določa začetek delovanja in je zato klinično pomembna. Odbor CHMP iz metodoloških razlogov prav tako ne more sprejeti nadomestitve parametra T_{max} z drugim parametrom T_{onset} .

Glede na vse razpoložljive podatke odbor CHMP meni, da bioekvivalenca med generičnim in referenčnim zdravilom ni dokazana, zato meni, da je razmerje med tveganji in koristmi generičnega zdravila negativno.

Zato priporoča, kot je ustrezno, zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, na katero se nanaša postopek za ponovljeno uporabo, in začasni umik že izdanih dovoljenj za promet. Za preklic začasnega umika je treba bioekvivalenco med generičnim in referenčnim zdravilom dokazati pri vseh merilih (90-odstotni interval zaupanja: 80,00 %–125,00 % za AUC_{0-t} in C_{max} ; primerljiva mediana (≤ 20 -odstotna razlika; 80,00 %–125,00 %) in razpon za T_{max}).

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 predložil predlagatelj v odziv na zadržke glede morebitnih resnih tveganj za javno zdravje;
- odbor je menil, da mediana T_{max} generičnega in referenčnega zdravila nista primerljivi;
- odbor je zaključil, da razpoložljivi podatki ne dokazujejo bioekvivalence zdravila Ibuprofen NVT 400 mg mehke kapsule in referenčnega zdravila.

Odbor posledično meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Ibuprofen NVT 400 mg mehke kapsule ni ugodno.

Zato priporoča zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in začasni umik obstoječih dovoljenj za promet.

Pogoj za preklic začasnega umika dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom je določen v Prilogi III k mnenju odbora CHMP.