

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Ibuprofen är ett propionsyraderivat med smärtstillande, antiinflammatorisk och febernedsättande verkan. Läkemedlets terapeutiska effekter antas bero på dess hämmande effekt på enzymet cyklooxygenas, vilket leder till en betydligt lägre syntes av prostaglandiner.

Ibuprofen (intravenöst) är avsett för vuxna

- som symtomatisk korttidsbehandling av akut måttlig smärta,
- som symtomatisk korttidsbehandling av feber.

Detta gäller när intravenös (IV) administrering är kliniskt motiverad och när andra administreringsvägar inte är möjliga.

Bakgrundsinformation om dokumentationen och det decentraliserade förfarandet

Förfarandet avser en hybridansökan om godkännande för försäljning av Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml intravenös infusionsvätska, lösning, inlämnad i enlighet med artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG. Referensläkemedlet är Espidifen 400 mg granulat till oral lösning från Zambon, S.A.U, som godkändes i Spanien den 3 december 2006 och sedan återkallades den 26 maj 2014.

Ansökan om Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, i enlighet med artikel 10.3, lämnades in för att introducera en annan läkemedelsform och administreringsväg samt andra behandlingsindikationer än de som gäller för EU-referensläkemedlet.

I sin ansökan hänvisade den sökande till ett annat ibuprofenläkemedel på 400 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, som även detta har godkänts i enlighet med artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG och har samma referensläkemedel som Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvätska, lösning. När det gällde ansökan om det godkända läkemedlet fastställdes en överbryggning till referensläkemedlet (Espidifen, granulat för oral lösning) med en jämförande bioekvivalensstudie.

Inga biotillgänglighetsstudier som jämför Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, med EU-referensläkemedlet har utförts.

Till stöd för påvisande av effekten och säkerheten avseende Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, lämnade den sökande även in omfattande publicerad litteratur om intravenösa ibuprofenberedningar, i synnerhet om läkemedlet Caldolor (ett intravenöst ibuprofenläkemedel som godkändes i USA 2009).

Den föreslagna produktresumén för Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, stämmer överens (t.ex. vad gäller indikationer och infusionens varaktighet) med produktresuméerna för andra intravenösa ibuprofenberedningar. I produktresumén beaktades även de senaste uppgifterna som publicerats om säkerheten och effekten av läkemedel som innehåller ibuprofen.

Om den invändande medlemsstatens skäl till att avslå ansökan om godkännande för försäljning

Den invändande medlemsstaten, Nederländerna, ansåg att ett positivt nytta-riskförhållande inte hade fastställts för det läkemedel som ansökan avsåg på grund av avsaknad av överbryggande data mellan Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, och referensläkemedlet, och att det därför var osäkert om man skulle kunna förlita sig på relevanta data från dokumentationen om referensläkemedlet. De prekliniska och kliniska data om den aktiva substansen ibuprofen som den sökande lämnat in i dokumentationen bör därför betraktas som otillräckliga. Nederländerna begärde hänskjutning av ärendet till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel, CMD(h). Eftersom ingen överenskommelse kunde nås

under förfarandet i CMD(h) hänsköts den olösta frågan, som Nederländerna ansåg vara en potentiell allvarlig risk för folkhälsan, till CHMP.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Den aktiva substansen i Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, är ibuprofen, en välkänd substans som har använts kliniskt i EU för oral administrering i över 50 år och som funnits som receptfritt läkemedel i mer än 30 år i ett stort antal länder för behandling av ett antal självbegränsande tillstånd, såsom symtomlindring av lätt till måttlig smärta och feber. Ibuprofen har ett brett behandlingsintervall mellan 10 och 50 µg/ml, där den toxiska serumkoncentrationen ligger på >100 µg/ml.

Användning av ibuprofen till ineliggande patienter eller postoperativt har tidigare begränsats av avsaknaden av en kommersiellt tillgänglig parenteral beredning. Samtidigt finns det flera ibuprofeninnehållande infusionsvätskor, lösningar, tillgängliga inom EU.

Ansökan om Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, i enlighet med artikel 10.3, lämnades in för att introducera en annan läkemedelsform och administreringsväg samt andra indikationer än de som gäller för EU-referensläkemedlet. Det krävs en överbryggning till referensläkemedlet för att man ska kunna förlita sig på de lämpliga resultaten från prekliniska tester och kliniska prövningar av detta referensläkemedel. På grund av de skilda administreringsvägarna (intravenös respektive peroral) ger dock jämförande biotillgänglighetsstudier begränsade belägg för säkerheten och effekten och måste därför stödjas av ytterligare data.

Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml lösning utformades för att vara kemiskt, terapeutiskt och funktionellt likvärdigt med andra ibuprofeninnehållande infusionsvätskor, lösningar, som redan är godkända i EU. Man har visat att hjälpämnen i Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, inte förväntas påverka avgivningen av ibuprofen och dessa läkemedel administreras under lika lång tid (30 minuters infusion). Med tanke på de olika intravenösa lösningarnas likartade sammansättning och med beaktande av riktlinjen för undersökning av bioekvivalens (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**), där det anges att det i detta fall inte krävs någon bioekvivalensstudie, anses inte några ytterligare studier behövas för den ansökan som beskrivs här.

Sökanden lämnade in publicerade data som visade att om infusionstiden ändras till 30 minuter ligger de 90-procentiga konfidensintervallen för C_{max} och AUC väl inom acceptansområdets gränser (80–125 procent) vid jämförelse av en lösning för intravenös administrering och referensläkemedlet (bl.a. Espidifen 400 mg granulär till oral lösning från Zambon). Den intravenösa beredning som användes är jämförbar med det läkemedel som ansökan avser baserat på jämförelsen av de viktigaste kvalitetsegenskaperna. Utifrån detta fann CHMP att en överbryggning mellan den produkt ansökan gäller och referensläkemedlet har fastställts, som gör det möjligt att förlita sig på icke-kliniska och kliniska data från det senare.

CHMP beaktade även flera randomiserade, kontrollerade kliniska prövningar där effekten av intravenöst ibuprofen bedömts under olika kliniska förutsättningar där smärta var det dominerande symtomet eller feber som åtföljande symptom (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]). Dessa studier har omfattat över 1 500 patienter, varav över 700 behandlades med intravenös ibuprofenlösning (t.ex. Caldolor). CHMP anser att tillräckliga data från litteraturen har lämnats in för att motivera avvikelserna jämfört med referensläkemedlet (dvs. ytterligare effekt- och säkerhetsdata för läkemedelsformen, administreringsvägen och indikationen för produkten som ansökan avser och som inte täcks av dokumentationen om referensläkemedlet).

Sammantaget har tillräckliga data lämnats in till stöd för skillnaderna gentemot referensläkemedlet (ny administreringsväg, läkemedelsform och indikation), liksom för att fastställa att prekliniska och kliniska data om referensläkemedlet är tillförlitliga.

CHMP ansåg därför att effekten och säkerheten avseende den produkt ansökan gäller har fastställts för den föreslagna indikationen.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén beaktade hänskjutningsärendet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén beaktade samtliga data som sökanden lämnat in, såväl skriftligen som vid en muntlig förklaring, vad avser de invändningar som gjorts på grund av en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan som framgår av anmälan om detta hänskjutningsärende.
- Kommittén fann att tillräckliga data har lämnats in för att möjliggöra överbrygning mellan hybridläkemedlet Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, och EU-referensläkemedlet, och att man därmed kan förlita sig på relevanta data i dokumentationen för den senare.
- Kommittén fann också att tillräckliga data har lämnats in till stöd för effekten och säkerheten avseende den nya läkemedelsformen, administreringsvägen och behandlingsindikationen för Ibuprofen Kabi.
- Effekten och säkerheten avseende Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml infusionsvätska, lösning, anses därför vara fastställd.

Kommittén anser därmed att nytta-riskförhållandet för Ibuprofen Kabi och associerade namn är gynnsamt och rekommenderar därför beviljande av godkännandet/godkännandena för försäljning av läkemedlen i bilaga I till CHMP:s yttrande. Produktinformationen kvarstår i den slutliga version som fastställdes under förfarandet i samordningsgruppen och som anges i bilaga III till CHMP:s yttrande.