

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Förfarandet avser en generisk ansökan som lämnats in enligt artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG, om Ibuprofen NVT, 400 mg, mjuka kapslar, mot bakgrund av det godkännande för försäljning som beviljades av Litauen den 8 juni 2022. Referensläkemedlet är Nurofen Rapid 400 mg.

Under förfarandet för upprepad användning uttryckte Spanien stora farhågor om bioekvivalensen. Efter det att samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)) inte kunnat bringa en lösning i frågan hänsköts förfarandet vidare till CHMP. Den 17 november 2023 inledde Litauen detta hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.

Ibuprofen NVT och associerade namn avser en mjuk kapsel innehållande 400 mg ibuprofen. Läkemedlet tillhör gruppen icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och verkar genom att förhindra syntesen av prostaglandiner genom kompetitiv och reversibel hämning av de olika isoformerna av cyklooxygenas (COX), både på perifer nivå och i centrala nervsystemet.

Den föreslagna indikationen för Ibuprofen NVT är följande: "Symtomatisk lindring av lätt till måttlig smärta vid huvudvärk, tandvärk, menstruationssmärta/dysmenorré, muskelvärk (kontrakturer), ryggvärk eller febertillstånd. Detta läkemedel är avsett för vuxna och barn över 12 år."

Hänskjutningen inleddes på grund av meningsskiljaktigheter rörande skillnaden i medianvärde för T_{max} mellan det läkemedel som ansökan gäller och referensläkemedlet Nurofen rapid 400 mg mjuka kapslar, närmare bestämt hur stor denna skillnad får vara för att läkemedlen ska betraktas som bioekvivalenta. Spanien var av uppfattningen att det saknades tillräckliga bevis för bioekvivalens mellan det generiska läkemedlet och referensläkemedlet, och att det följaktligen fanns en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan som torde ligga till grund för att avslå ansökan om godkännande för försäljning.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Efter att ha granskat de data som sökanden lämnat in drog CHMP slutsatsen att bioekvivalens mellan det generiska läkemedlet och referensläkemedlet inte har påvisats.

Vid tidpunkten för det decentraliserade förfarandet och förfarandet för upprepad användning samt i inledningsfasen av den aktuella hänskjutningen var den produktspecifika vägledningen om bioekvivalens (EMA/CHMP/356876/2017) redan gällande. I denna slås det fast att T_{max} är en viktig farmakokinetisk (PK) parameter som ska beaktas i bioekvivalensbedömningen av beredningar med omedelbar frisättning för oral användning innehållande 200–800 mg ibuprofen. I synnerhet krävdes det i den produktspecifika vägledningen att T_{max} för läkemedlet som prövas och för referensläkemedlet har jämförbara median- och intervallvärden. I den inlämnade studien påvisades bioekvivalens med referensläkemedlet för C_{max} och AUC, men medianvärdet för T_{max} var inte jämförbart (ett medianvärde [1,27 h] är nästan dubbelt så stort som det andra [0,67 h], vilket innebär en skillnad på 87,5 procent). CHMP noterade även att T_{max} ger en mer exakt indikation på absorptionshastigheten än C_{max} , och att absorptionshastigheten är det som avgör när verkan sätter in och därför är kliniskt relevant. Vidare kan CHMP av metodskäl inte acceptera att T_{max} -parametern i efterhand ersätts med en annan parameter (Tonset).

Mot bakgrund av de sammantagna tillgängliga uppgifterna anser CHMP att bioekvivalens mellan det generiska läkemedlet och referensläkemedlet inte har kunnat påvisas och att nytta-riskförhållandet för det generiska läkemedlet följaktligen är negativt.

CHMP rekommenderar därför, enligt vad som är tillämpligt, att ansökan om godkännande för försäljning som berörs av förfarandet för upprepad användning avslås, och att de redan beviljade

godkännandena för försäljning tillfälligt upphävs. För att det tillfälliga upphävandet ska upphöra ska bioekvivalens mellan det generiska läkemedlet och referensläkemedlet påvisas för samtliga kriterier (90-procentigt konfidensintervall: 80,00–125,00 % för AUC_{0-t} och C_{max} ; jämförbart medianvärde (≤ 20 % skillnad, 80,00–125,00 %) och intervall för T_{max}).

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de sammantagna data som den sökande lämnat in med anledning av de invändningar som gjorts på grund av en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.
- Kommittén ansåg att medianvärdena för T_{max} för det generiska läkemedlet och för referensläkemedlet inte var jämförbara.
- Kommittén drog slutsatsen att bioekvivalens inte kunde fastställas mellan Ibuprofen NVT 400 mg mjuka kapslar och referensläkemedlet, utifrån de tillgängliga uppgifterna.

Kommittén anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Ibuprofen NVT 400 mg mjuka kapslar inte är gynnsamt.

Kommittén rekommenderar därför avslag på ansökan om godkännande för försäljning och tillfälligt upphävande av de befintliga godkännandena för försäljning.

Villkoret för att det tillfälliga upphävandet av godkännandet/godkännandena för försäljning ska upphöra anges i bilaga III till CHMP:s yttrande.