

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Заявителят Geiser Pharma S.L. подава заявление по децентрализираната процедура за Flurbiprofen Geiser 8,75 mg оромукозен спрей, разтвор и свързани с него имена (ES/H/0552/001/DC).

Заявлението е подадено съгласно член 10, параграф 3 на Директива 2001/83/ЕО. Референтният лекарствен продукт е Strefen Direct 8,75 mg оромукозен спрей (UK/H/5072/001). Заявлението за Strefen Direct 8,75 mg оромукозен спрей е подадено съгласно член 8, параграф 3 на Директива 2001/83/ЕО.

Предложеното показание е „облекчаване на болката при леки до умерени симптоми на остро възпалено гърло“.

Оригиналният продукт е Strepflam 8,75 таблетки за смучене на Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, който е регистриран от юни 2001 г.

Флурбипрофен принадлежи към класа лекарства, наречени нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), които имат аналгетични, антипиретични и противовъзпалителни свойства. Лекарството инхибира синтеза на простагландините чрез смесено инхибиране на ензимите COX-1/COX-2 с известна селективност към COX-1.

Според насоките за проучванията за еквивалентност, за демонстриране на терапевтична еквивалентност на локално прилагани, локално действащи продукти в стомашно-чревния тракт (CPMP/EWP/239/95 Rev.1), предклиничните и клиничните изпитвания се считат за необходими, за да се свърже изпитването с референтния лекарствен продукт, в случай че определението на генеричен лекарствен продукт не е спазено.

Възможни са различия по отношение на референтния лекарствен продукт в контекста на дадено заявление за хибриден лекарствен продукт, стига тези различия да не засягат терапевтичната еквивалентност между референтния и изпитвания продукт.

За това заявление, за да демонстрира терапевтична еквивалентност, заявителят е представил *in-vitro* проучвания. Не е установена връзка с клинични проучвания и вместо това заявителят поиска биологичен отказ.

Въз основа на *in-vitro* изпитванията между референтния и изпитвания продукт е показана еквивалентност по отношение на следните качествени характеристики: количество на активното вещество във всяка доза, размер на частиците, геометрия на струята и модел на пръскане. Съществуват обаче някои количествени и качествени разлики между продуктите, които се отнасят до:

- i) концентрацията: 17,16 mg/ml в изпитвания продукт спрямо 16,20 mg/ml в референтния продукт;
- ii) количеството циклодекстрини: количеството на циклодекстрини е по-ниско в изпитвания продукт в сравнение с това в референтния лекарствен продукт;
- iii) аромати: в изпитвания продукт се използва един аромат (череша) вместо два аромата, използвани в референтния лекарствен продукт (череша и мента)

По време на децентрализираната процедура (ДЦП) и процедурата на CMDh, РДЧ (ES) счита, че гореспоменатите разлики са незначителни и нямат клинично въздействие върху ефикасността и безопасността на изпитвания продукт. От друга страна, отказът от клинични проучвания, подкрепящи еквивалентната ефикасност и безопасност, е поставен под въпрос от една от ЗДЧ (NL), тъй като разликата в концентрацията на активното вещество, разликата в качеството на

ароматите и разликата в количеството на циклодекстрините, може да окажат влияние върху ефикасността и безопасността на лекарствения продукт.

### **Цялостно обобщение на научната оценка на СНМР**

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg оромукозен спрей е нестероидно противовъзпалително средство (NSAID) с аналгетични, антипиретични и противовъзпалителни свойства. Лекарството инхибира синтеза на простагландините чрез смесено инхибиране на ензимите COX-1/COX-2 с известна селективност към COX-1. Предлаганото показание е краткосрочно симптоматично облекчаване на възпалено гърло.

Твърди се, че терапевтичната еквивалентност е демонстрирана само въз основа на данни от *in-vitro* проучвания. Заявителят е поискал отказ от необходимостта от провеждане на клинични проучвания.

Изпитваният продукт има някои количествени и качествени разлики с референтния продукт, а именно;

i) различна концентрация: 17,16 mg/ml в изпитвания продукт спрямо 16,20 mg/ml в референтния продукт (0,096 % разлика в съдържанието на лекарственото вещество в тегло/обем)

ii) по-малко количество циклодекстрини

iii) един аромат по-малко: в изпитвания продукт се използва един аромат (череша) вместо два аромата, използвани в референтния продукт (череша и мента)

Основанието за задействане на настоящото сезиране е, че отказът от клинични проучвания не е в съответствие с „Насоките за проучвания за еквивалентност, за демонстриране на терапевтична еквивалентност на локално прилагани, локално действащи продукти в стомашно-чревния тракт“ (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) и че разликите могат да окажат влияние върху клиничните показатели на изпитвания продукт.

Резултатите от *in-vitro* изпитванията, извършени от заявителя, са показали еквивалентност на важните показатели за качество, които са изследвани (съдържание на единично впръскване, разпределение на капчиците по размер, малки частици от лекарството, модел на пръскане, геометрия на струята и зареждане), което предполага, че разликите в количеството и качеството между референтния и изпитвания лекарствени продукти не влияят върху отлагането на спрея в мястото на действие (букалната кухня).

Освен това е подчертано, че производителят на оригиналния продукт е демонстрирал биоеквивалентност между оромукозния спрей (Strefen Direct 8,75 mg оромукозен спрей) и таблетките за смучене (Strepflam 8,75 mg таблетки за смучене), за които съществуват по-значими разлики в лекарствените форми. Освен това публикуваните доказателства подчертават, че биоеквивалентност е демонстрирана за напълно различни лекарствени форми на флурбипрофен (напр. таблетки за смучене, гранули и спрей), приложени върху устната кухня. Ако биоеквивалентност е установена сред толкова различни лекарствени форми, незначителните разлики в настоящия случай няма да повлияят на фармакокинетичния и клиничния профил на изпитвания продукт. Тази обосновка е приета от СНМР.

По отношение на различната концентрация (17,16 mg/ml спрямо 16,20 mg/ml) е отбелязано, че поради различните обеми на разпръскване (0,17 ml спрямо 0,18 ml) доставената доза в крайна сметка е една и съща. Очаква се тази малка разлика в концентрацията (5,93 %) да се намали още повече от наличната слюнка в устата. И най-важното флурбипрофен е лекарство с повишена пропускливост и се абсорбира пасивно, като пропускливостта не се променя от разлика в

концентрацията. Следователно тази разлика в концентрацията се счита за незначителна и не е клинично значима, като се има предвид, че в крайна сметка същата доза се прилага локално.

CHMP също така счита, че различното количество циклодекстрини не представлява безпокойство. Първо, по-ниското количество циклодекстрини е за предпочитане от гледна точка на безопасността. Второ, флурбипрофен се свързва в умерена степен с циклодекстрините и освобождаването на активното вещество е незабавно, когато влезе в контакт с букалната мембрана. Данните от литературата (Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) показват, че различните лекарствени форми на флурбипрофен (спрей и таблетки за смучене) показват сравними профили на ефикасност и безопасност, въпреки липсата на циклодекстрини в таблетките за смучене, и също са взети под внимание.

Премахването на един от ароматите от състава е обсъдено като фактор, който потенциално би могъл да повлияе върху секрецията на слюнка, което да доведе до неравномерен ефект за локалното действие. CHMP счита, че в този конкретен случай премахването на аромата на мента няма клинично значение. Секрецията на слюнка не оказва значим ефект върху *in-vivo* ефективността на букалния спрей, тъй като по-голямата част от съдържанието на спрея се поглъща като следствие от порив за повръщане, рефлексът, причинен от въздействието на спрея в гърлото, без да има време да бъде засегнат от секрецията на слюнка. Така че при хипотетичния сценарий на разлика в количеството на произведената слюнка това не би повлияло на абсорбираното количество активно вещество.

Оценката е извършена, като се има предвид, че това е заявление за хибриден лекарствен продукт съгласно член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО. Възможни са различия по отношение на референтния лекарствен продукт, стига да се докаже, че тези различия не влияят на терапевтичната еквивалентност между референтния и изпитвания продукт. CHMP счита, че отбелязаните разлики между референтния и изпитвания продукт са незначителни и заявителят е доказал в достатъчна степен защо тези разлики не влияят върху локалната ефикасност, безопасност или системна абсорбция на продукта.

Като признава, че отклонения от насоките за проучвания на еквивалентност, за демонстриране на терапевтична еквивалентност за локално прилагани, локално действащи продукти в стомашно-чревния тракт "(CPMP/EWP/239/95 Rev.1) могат да бъдат приети, ако са обосновани по подходящ начин, както и всички предоставени данни и отговорите, подадени от заявителя, са преразгледани, CHMP счита, че отказът на клиничните изпитвания да демонстрират терапевтична еквивалентност е адекватно обоснован.

Съотношението полза/риск на лекарствения продукт, за който е подадено заявление, се счита за положително.

### **Основания за становището на CHMP**

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 29, параграф 4 на Директива 2001/83/ЕО;
- Комитетът разгледа всички предоставени от заявителя данни във връзка с повдигнатите възражения за потенциален сериозен риск за общественото здраве и въпросите, зададени от CHMP;
- Комитетът разгледа оценъчния доклад на (съ)докладчика;

- Комитетът е на мнение, че представените данни от *in-vitro* проучвания и библиографски данни показват в достатъчна степен безопасността и ефикасността на лекарствения продукт.

В резултат на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Flurbiprofen Geiser 8,75 mg оромукозен спрей, разтвор и свързаните с него имена, е благоприятно, и поради това препоръчва да се издаде(ат) разрешение(я) за употреба за лекарствените продукти, посочени в Приложение I към становището на CHMP. Продуктовата информация остава *съгласно* окончателната версия, постигната по време на процедурата на координационната група, както е посочено в Приложение III към становището на CHMP.