

**Anexo II**  
**Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

El solicitante Geiser Pharma S.L. presentó una solicitud por el procedimiento descentralizado para Flurbiprofeno Geiser 8,75 mg solución para pulverización bucal y las denominaciones asociadas (ES/H/0552/001/DC). La solicitud se presentó de conformidad con el artículo 10, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE. El medicamento de referencia fue Strefen Direct 8,75 mg pulverización bucal (UK/H/5072/001). La solicitud para Strefen Direct 8,75 mg pulverización bucal se realizó de conformidad con el artículo 8, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE.

La indicación propuesta es «alivio sintomático del dolor de garganta agudo de leve a moderado».

El producto original es Strepflam 8,75 pastillas para chupar de Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, registrado desde junio de 2001.

El flurbiprofeno pertenece al grupo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que tienen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. El fármaco inhibe la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición mixta de las enzimas COX-1/COX-2 con cierta selectividad por la COX-1.

Según la directriz sobre los estudios de equivalencia para la demostración de equivalencia terapéutica de productos de aplicación local y acción local en el tracto gastrointestinal (CPMP/EWP/239/95 Rev.1), se considera que los ensayos clínicos y preclínicos son necesarios para extrapolar el ensayo al medicamento de referencia en caso de que no se cumpla la definición de medicamento genérico.

Puede haber diferencias con respecto al medicamento de referencia en el contexto de una solicitud híbrida, siempre que estas diferencias no afecten a la equivalencia terapéutica entre el producto de referencia y el producto en estudio.

Para esta solicitud, con el fin de demostrar la equivalencia terapéutica, el solicitante ha presentado estudios *in vitro*. No se ha contactado con ningún estudio clínico y, en su lugar, el solicitante solicitó una bioexención.

De acuerdo con los ensayos *in vitro*, se ha demostrado la equivalencia entre los productos de referencia y en estudio con respecto a los siguientes atributos de calidad: cantidad de principio activo en cada dosis, tamaño de las partículas, geometría del penacho y patrón de pulverización. Sin embargo, existen algunas diferencias cuantitativas y cualitativas entre los productos que afectan a:

- i) la concentración: 17,16 mg/ml en el producto en estudio frente a 16,20 mg/ml en el medicamento de referencia;
- ii) la cantidad de ciclodextrinas: la cantidad de ciclodextrinas es menor en el producto en estudio que en el medicamento de referencia;
- iii) los sabores: en el producto en estudio se emplea un sabor (cereza), mientras que en el medicamento de referencia se emplean dos sabores (cereza y menta).

Durante el procedimiento descentralizado y el procedimiento del CMDh, el Estado Miembro de referencia (ES) consideró que las diferencias anteriormente mencionadas eran leves y carecían de repercusión clínica en la eficacia y la seguridad del producto en estudio. Por otra parte, uno de los Estados Miembros interesados (NL) ha cuestionado la exención de estudios clínicos que respalden la equivalencia en cuanto a eficacia y seguridad debido a la diferencia en la concentración del principio activo, la diferencia cualitativa en los sabores y la diferencia cuantitativa en las ciclodextrinas que, en su opinión, podrían afectar a la eficacia y la seguridad del medicamento.

## Resumen general de la evaluación científica del CHMP

Flurbiprofeno Geiser 8,75 mg pulverización bucal es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. El fármaco inhibe la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición mixta de las enzimas COX-1/COX-2 con cierta selectividad por la COX-1. La indicación propuesta es el alivio sintomático a corto plazo del dolor de garganta.

Se ha afirmado que la equivalencia terapéutica se ha demostrado basándose únicamente en datos *in vitro*. El solicitante ha solicitado una exención de la necesidad de realizar estudios clínicos.

El producto en estudio presenta algunas diferencias cuantitativas y cualitativas con el producto de referencia, a saber:

- i) diferente concentración: 17,16 mg/ml en el producto en estudio frente a 16,20 mg/ml en el medicamento de referencia (diferencia del 0,096 % en el contenido del producto en peso/volumen);
- ii) menor cantidad de ciclodextrinas;
- iii) un sabor menos: en el producto en estudio se emplea un sabor (cereza), mientras que en el producto de referencia se emplean dos sabores (cereza y menta).

El presente procedimiento de arbitraje se inició basándose en que la exención de estudios clínicos no se ajusta a la «Directriz sobre estudios de equivalencia para la demostración de equivalencia terapéutica de productos de aplicación local y acción local en el tracto gastrointestinal» (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) y en que las diferencias pueden influir en el rendimiento clínico del producto en estudio.

Los resultados de los ensayos *in vitro* realizados por el solicitante han demostrado la equivalencia en cuanto a los atributos críticos de la calidad que se estudiaron (contenido de una pulsación única, distribución del tamaño de las gotas, partículas pequeñas del fármaco, patrón de pulverización, geometría del penacho y cebado), lo que indica que las diferencias cuantitativas y cualitativas entre los medicamentos de referencia y en estudio no afectan al depósito de la pulverización en el lugar de acción (la cavidad bucal).

Además, se hizo hincapié en que el producto original ha demostrado bioequivalencia entre la pulverización bucal (Strefen Direct 8,75 mg pulverización bucal) y las pastillas para chupar (Strepflam 8,75 mg pastillas para chupar), para las que existen diferencias de formulación más importantes. Además, los datos publicados subrayan que se ha demostrado la bioequivalencia de formulaciones completamente diferentes de flurbiprofeno (p. ej., pastillas para chupar, granulado y pulverización) aplicadas a la cavidad bucal. Si se ha establecido la bioequivalencia entre estas formulaciones diferentes, las pequeñas diferencias en el presente caso no afectarán al perfil farmacocinético y clínico del producto en estudio. El CHMP aceptó esta justificación.

En cuanto a la diferente concentración (17,6 mg/ml frente a 16,20 mg/ml), se observó que, debido a los diferentes volúmenes pulverizados (0,17 ml frente a 0,18 ml), la dosis administrada es finalmente la misma. Se espera que esta pequeña diferencia de concentración (5,93 %) se reduzca aún más por la saliva disponible en la boca. Además, el flurbiprofeno es un fármaco muy permeable y de absorción pasiva cuya permeabilidad no se ve alterada por una diferencia de concentración. Por tanto, esta diferencia de concentración se considera insignificante y clínicamente irrelevante, teniendo en cuenta que finalmente se administra localmente la misma dosis.

El CHMP consideró también que la diferente cantidad de ciclodextrinas no es motivo de preocupación. En primer lugar, es preferible la menor cantidad de ciclodextrinas desde el punto de vista de la seguridad. En segundo lugar, el flurbiprofeno se une moderadamente a las ciclodextrinas y la liberación del principio activo es inmediata cuando entra en contacto con la membrana bucal. Los datos

bibliográficos (Radkova y cols., 2017, Imai y cols., 1988) demuestran que diferentes formulaciones de flurbiprofeno (pulverización y pastillas para chupar) mostraron perfiles de eficacia y seguridad comparables, a pesar de la ausencia de ciclodextrinas en las pastillas para chupar, y también se tuvieron en cuenta.

La eliminación de uno de los sabores de la formulación se había comentado como un factor que podría afectar potencialmente a la secreción de saliva, dando lugar a una contribución desigual a la acción local. El CHMP consideró que la eliminación del sabor de menta era clínicamente irrelevante en este caso concreto. La secreción de saliva no tiene una contribución importante en el rendimiento *in vivo* de la pulverización bucal, ya que la mayor parte del contenido de la pulverización se traga como consecuencia de la aparición del reflejo faríngeo causado por el efecto del pulverizador en la garganta, sin que en ningún momento se vea afectado por la secreción de saliva. Así pues, en el supuesto hipotético de una diferencia en la cantidad de saliva producida, esto no influiría en la cantidad absorbida del principio activo.

La evaluación se realizó teniendo en cuenta que se trataba de una solicitud híbrida conforme al artículo 10, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE. Puede haber diferencias con respecto al medicamento de referencia siempre que estas diferencias no afecten a la equivalencia terapéutica entre el producto de referencia y el producto en estudio. El CHMP consideró que las diferencias observadas entre el producto de referencia y el producto en estudio son leves y que el solicitante ha demostrado suficientemente por qué estas diferencias no afectan a la eficacia local, a la seguridad ni a la absorción sistémica del producto.

Reconociendo que podrían aceptarse desviaciones de la directriz sobre estudios de equivalencia para la demostración de equivalencia terapéutica de productos de aplicación local y acción local en el tracto gastrointestinal (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) si se justifican debidamente, y después de revisar todos los datos presentados y las respuestas presentadas por el solicitante, el CHMP consideró que la exención de los ensayos clínicos para demostrar la equivalencia terapéutica ha quedado debidamente justificada. El balance beneficio/riesgo del medicamento objeto de la solicitud se considera positivo.

### **Motivos para el dictamen del CHMP**

Considerando que:

- el Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE;
- el Comité ha examinado la totalidad de los datos presentados por el solicitante en relación con las objeciones planteadas como un riesgo potencial grave para la salud pública y las preguntas formuladas por el CHMP;
- el Comité ha examinado el informe de evaluación del ponente (adjunto);
- el Comité ha estimado que los estudios *in vitro* y los datos bibliográficos presentados demuestran suficientemente la seguridad y la eficacia del medicamento.

En consecuencia, el Comité considera que el balance beneficio/riesgo de Flurbiprofeno Geiser 8,75 mg solución para pulverización bucal y las denominaciones asociadas es favorable, por lo que recomienda la concesión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que se citan en el anexo I del dictamen del CHMP. Se mantiene la información del producto según la versión final acordada durante el procedimiento del grupo de coordinación que se menciona en el anexo III del dictamen del CHMP.