

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Taotleja Geiser Pharma S.L. esitas detsentraliseeritud menetluse kohase taotluse Flurbiprofen Geiser 8,75 mg suuõõnesprei lahuse ja sarnaste nimetuste kohta (ES/H/0552/001/DC). Taotlus esitati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 alusel. Võrdlusravim oli Strefen Direct 8,75 mg suuõõnesprei (UK/H/5072/001). Strefen Direct 8,75 mg suuõõnesprei taotlus oli esitatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 kohaselt.

Kavandatud näidustus on „valu leevendamine ägeda kurguvalu kergete kuni mõõdukate sümptomite korral“.

Originaalravim on ettevõtte Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare poolt 2001. aasta juunist alates registreeritud Strepflam 8,75 losengid.

Flurbiprofeen kuulub mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAID) rühma, millel on analgeetilised, antipüreetilised ja põletikuvastased omadused. Ravim pärsib prostaglandiinide sünteesi, inhibeerides nii COX-1 kui ka COX-2 ensüüme, olles mõnevõrra selektiivsem COX-1 suhtes.

Lähtudes seedetraktis paikset kasutatavate ja paikset toimivate ravimite terapeutilise ekvivalentsuse tõestamise ekvivalentsusuuringute suunistest (CPMP/EWP/239/95, versioon 1) peetakse vajalikuks korraldada prekliinilised ja kliinilised uuringud, et geneerilise ravimi definitsioonile mittevastavuse korral oleks tagatud võrreldavus võrdlusravimiga.

Erinevused võrdlusravimiga on võimalikud hübriidmanustamise kontekstis, kui need erinevused ei mõjuta võrdlusravimi ja uuritava ravimi terapeutilist ekvivalentsust.

Taotleja on terapeutilise ekvivalentsuse tõestamiseks esitanud *in vitro* uuringud. Kliinilisi uuringuid ei ole tehtud ja selle asemel taotles taotleja bioekvivalentsusuuringu nõudest loobumist.

In vitro analüüsidest tõestati võrdlusravimi ja uuritava ravimi ekvivalentsus seoses järgmiste kvaliteediomadustega: toimeaine kogus ühes annuses, osakeste suurus, sulekujuline pihustusgeomeetria ja pihustumuster. Siiski on asjaomastel ravimitel teatavaid kvantitatiivseid ja kvalitatiivseid erinevusi:

- 1) kontsentratsioon: 17,16 mg/ml uuritavas ravimis vs 16,20 mg/ml võrdlusravimis;
- 2) tsüklodekstriinide kogus: tsüklodekstriini kogus on uuritavas ravimis väiksem kui võrdlusravimis;
- 3) maitse ja lõhn: uuritavas ravimis kasutatakse ühte maitset ja lõhna (kirss) ning võrdlusravimis kasutatakse kahte maitset ja lõhna (kirss ja piparmünt).

Detsentraliseeritud menetluse ning inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma menetluse käigus oli referentliikmesriik (Hispaania) arvamusel, et eespool nimetatud erinevused on väikesed ning neil ei ole kliinilist mõju uuritava ravimi efektiivsusele ja ohutusele. Siiski seadis üks asjaomane liikmesriik (Madalmaad) toimeainete kontsentratsiooni, maitse ja lõhna kvalitatiivsete erinevuste ning tsüklodekstriinide kvantitatiivsete erinevuste tõttu kahtluse alla efektiivsust ja ohutust tõestavatest kliinilistest uuringutest loobumise, sest tema arvates võivad need erinevused mõjutada ravimi efektiivsust ja ohutust.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg suuõõnesprei on analgeetiliste, antipüreetiliste ja põletikuvastaste omadustega mittesteroidne põletikuvastane ravim (NSAID). Ravim pärsib prostaglandiinide sünteesi, inhibeerides nii COX-1 kui COX-2 ensüüme, olles mõnevõrra selektiivsem COX-1 suhtes. Kavandatud näidustus on kurguvalu lühiajaline sümptomaatiline leevendus.

Terapeutiline ekvivalentsus on väidetavalt tõestatud ainult *in vitro* andmete põhjal. Taotleja taotles kliiniliste uuringute tegemisest loobumist.

Uuritaval ravimil on võrdlusravimiga võrreldes teatavad kvantitatiivsed ja kvalitatiivsed erinevused, nimelt:

- 1) erinev kontsentratsioon: 17,16 mg/ml uuritavas ravimis vs 16,20 mg/ml võrdlusravimis (toimeaine kontsentratsioonierinevus 0,096 massi-/mahuprotsenti);
- 2) tsüklodekstriinide väiksem sisaldus:
- 3) üks maitse ja lõhn vähem: uuritavas ravimis kasutatakse ühte maitset ja lõhna (kirss) ja võrdlusravimis kasutatakse kahte maitset ja lõhna (kirss ja piparmünt).

Käesolev esildis algatati põhjusel, et kliinilistest uuringutest loobumine ei ole kooskõlas suunisega „Seedetraktis paikset kasutatavate ja paikset toimivate ravimite terapeutilise ekvivalentsuse tõestamise ekvivalentsusuuringute suunis“ (CPMP/EWP/239/95, versioon 1) ja erinevused võivad mõjutada uuritava ravimi kliinilist toimet.

Taotleja tehtud *in vitro* uuringud tõendasid ekvivalentsust uuritud kriitiliste kvaliteediomaduste osas (ühe manustamisega manustatav kogus, tilkade suuruse jaotuvus, ravimi väikesed osakesed, pihustusmuster, sulekujuline pihustusgeomeetria ja eeltäitmine), mis näitab, et võrdlusravimi ja uuritava ravimi kvantitatiivsed ja kvalitatiivsed erinevused ei mõjuta spreid sadestumist toimekohas (pöses).

Peale selle rõhutati, et originaalravimi tootja on tõendanud suuõõnesprei (Strefen Direct 8,75 mg suuõõnesprei) ja losengide (Strepflam 8,75 mg losengid) bioekvivalentsust ning just nende ravimvormide erinevused on kõige olulisemad. Peale selle näitavad avaldatud kirjandusandmed, et suuõõnde manustatavate erinevate flurbiprofeenpreparaatide (nt losengid, graanulid ja spreid) bioekvivalentsus on tõestatud. Kui on tõestatud selliste erinevate preparaate bioekvivalentsus, ei mõjuta käesoleva juhtumi korral esinevad väikesed erinevused uuritava ravimi farmakokineetikat ega kliinilist profiili. Inimravimite komitee kiitis selle põhjenduse heaks.

Kontsentratsioonierinevusega (17,16 mg/ml vs 16,20 mg/ml) seoses märgiti, et erineva pihustatava mahu (0,17 ml vs 0,18 ml) tõttu on manustatud annus kokkuvõttes sama. Eeldatavalt vähendab suus olev sülg seda väikest kontsentratsioonierinevust (5,93%) veelgi. Lisaks on flurbiprofeen väga suure permeaablusega ja passiivselt absorbeeritav ravim, mille permeaablus ei sõltu kontsentratsioonierinevusest. Seetõttu peetakse sellist kontsentratsioonierinevust tühiseks ja kliiniliselt ebaoluliseks, sest paikset manustatakse kokkuvõttes sama annus.

Inimravimite komitee oli arvamisel, et tsüklodekstriinide erinev kogus ei tekita probleeme. Esiteks on tsüklodekstriinide väiksem kogus ohutuse aspektist eelistatav. Teiseks seonduv flurbiprofeen tsüklodekstriinidega mõõdukalt ja põselimaskestaga kokkupuutel vabaneb toimeaine kohe. Kirjandusandmed (Radkova *et al.*, 2017, Imai *et al.*, 1988) näitavad, et flurbiprofeeni eri ravimvormidel (sprei ja losengid) on võrreldavad efektiivsus- ja ohutusprofiilid vaatamata sellele, et losengides tsüklodekstriinid puuduvad, ning seda väidet võeti arvesse.

Arutati ka ühe maitse ja lõhna eemaldamist ravimvormist, sest see asjaolu võib potentsiaalselt mõjutada süljeeritust, muutes paikse toime ebaühtlaseks. Inimravimite komitee oli arvamisel, et konkreetsel juhul on piparmündi maitse ja lõhna eemaldamine kliiniliselt ebaoluline. Süljeeritus ei mõjuta eriti suuõõnesprei *in vivo* toimivust, sest enamik spreist neelatakse kurku manustamisest tingitud okserefleksi tagajärjel nii kiiresti alla, et see ei jõua süljeeritust mõjutada. Kui hüpoteetiliselt esineks süljeerituse erinevus, ei mõjutaks see toimeaine imendunud kogust.

Hindamisel võeti arvesse seda, et tegemist oli direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 kohase hübriidtaotlusega. Erinevused võrdlusravimiga on võimalikud tingimusel, et on tõestatud, et need erinevused ei mõjuta võrdlusravimi ja uuritava ravimi terapeutilist ekvivalentsust. Inimravimite komitee oli arvamusel, et võrdlusravimi ja uuritava ravimi vahel täheldatud erinevused on väikesed ning taotleja on piisaval määral tõendanud, et need erinevused ei mõjuta ravimi paikset efektiivsust, ohutust ega süsteemset imendumist.

Võttes arvesse, et kõrvalekaldeid seedetraktis paikset kasutatavate ja paikset toimivate ravimite terapeutilise ekvivalentsuse tõestamise ekvivalentsusuuringute suunistest (CPMP/EWP/239/95, versioon 1) võib aktsepteerida, kui see on asjakohaselt põhjendatud, ning olles läbi vaadanud taotleja esitatud andmed ja vastused, oli inimravimite komitee arvamusel, et terapeutilist ekvivalentsust tõestavatest kliinilistest uuringutest loobumine on piisavalt põhjendatud.

Taotletava ravimi kasulikkuse ja riski tasakaalu peetakse positiivseks.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast esildist;
- komitee võttis arvesse kõiki taotleja esitatud andmeid seoses potentsiaalselt suurest rahvaterviseriskist tulenevate vastuväidetega ja inimravimite komitee küsimustega;
- komitee võttis arvesse (kaas-)hindaja hindamisaruannet;
- komitee oli arvamusel, et esitatud *in vitro* uuringud ja bibliograafilised andmed tõendavad piisavalt ravimi ohutust ja efektiivsust.

Seetõttu on komitee arvamusel, et ravimi Flurbiprofen Geiser 8,75 mg suuõõnesprei lahuse ja seotud nimetuste kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne, ning soovib seega anda inimravimite komitee arvamuse I lisas viidatud ravimite müügiloa(d). Ravimiteave jääb selliseks nagu koordineerimisrühma menetluses kokkulepitud lõplikus versioonis, kooskõlas inimravimite komitee arvamuse III lisaga.