

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Hakija Geiser Pharma S.L. toimitti hakemuksen hajautetun lupamenettelyn puitteissa valmisteelle Flurbiprofen Geiser 8,75 mg sumute suuonteloon, liuos ja sen muut kauppanimet (ES/H/0552/001/DC). Hakemus toimitettiin direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 alakohdan mukaisesti. Viitevalmisteena oli Strefen Direct 8,75 mg sumute suuonteloon (UK/H/5072/001). Valmisteen Strefen Direct 8,75 mg sumute suuonteloon hakemus tehtiin direktiivin 2001/83/EY 8 artiklan 3 alakohdan mukaisesti.

Ehdotettu käyttöaihe on "äkillisen kurkkukivun lievien tai kohtalaisten oireiden lievittäminen".

Alkuperäislääke on Strepflam 8,75 imeskelytabletit, jonka myyntiluvan haltija on Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare ja jolla on ollut myyntilupa kesäkuusta 2001 lähtien.

Flurbiprofeeni kuuluu tulehduskipulääkkeiden (NSAID) lääkeluokkaan. Näillä lääkkeillä on kipua lievittäviä, kuumetta vähentäviä ja tulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia. Lääke estää prostaglandiinien synteesiä salpaamalla yhdistetysti COX-1/COX-2-entsyymejä, ja sillä on jonkin verran selektiivisyyttä COX-1:lle.

Paikallisesti käytettävien ja paikallisesti ruoansulatuskanavassa vaikuttavien valmisteiden terapeuttisen vastaavuuden osoittamiseksi tehtäviä vastaavuustutkimuksia koskevan ohjeistuksen (CPMP/EWP/239/95 versio 1) mukaan prekliinisten ja kliinisten tutkimusten katsotaan olevan tarpeellisia yhteyden osoittamiseksi tutkimus- ja viitevalmisteen välillä, jos rinnakkaisvalmisteen määritelmä ei täyty.

Erot viitevalmisteen suhteen ovat mahdollisia hybridihakemuksissa, kunhan nämä erot eivät vaikuta viite- ja tutkimusvalmisteen väliseen terapeuttiseen vastaavuuteen.

Hakija on toimittanut tätä hakemusta varten *in vitro* -tutkimuksia terapeuttisen vastaavuuden osoittamiseksi. Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty, ja niiden sijaan hakija pyysi vapautusta bioekvivalenssitutkimuksista (biowaiver).

Viite- ja tutkimusvalmisteen vastaavuus on osoitettu *in vitro* -tutkimuksissa seuraavien laatuominaisuuksien osalta: vaikuttavan aineen määrä kussakin annoksessa, hiukkaskoko, sumutepilven geometria ja sumutuskuvio. Valmisteiden välillä on kuitenkin joitakin määrällisiä ja laadullisia eroja seuraavasti:

i) pitoisuus: 17,16 mg/ml tutkimusvalmisteessa vs. 16,20 mg/ml viitevalmisteessa

ii) syklodekstriinien määrä: syklodekstriinien määrä on pienempi tutkimusvalmisteessa kuin viitevalmisteessa

iii) maut: tutkimusvalmisteessa on yksi maku (kirsikka), kun taas viitevalmisteessa on kaksi makua (kirsikka ja minttu).

Hajautetun lupamenettelyn (DCP) ja tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMDh) menettelyn aikana viitejäsenvaltio (Espanja) katsoi, että edellä mainitut erot olivat vähäisiä eikä niillä ole kliinistä vaikutusta tutkimusvalmisteen tehoon ja turvallisuuteen. Toisaalta yksi osallistuvista jäsenvaltioista (Alankomaat) on kyseenalaistanut vapautuksen tehoon ja turvallisuuden vastaavuutta tukevien kliinisten tutkimusten tekemisestä, koska heidän mielestään vaikuttavan aineen pitoisuuserolla, makujen laadullisella erolla ja syklodekstriinien määrällisellä erolla voisi mahdollisesti olla vaikutusta lääkevalmisteen tehoon ja turvallisuuteen.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg sumute suuonteloon on tulehduskipulääke (NSAID), jolla on kipua lievittäviä, kuumetta vähentäviä ja tulehdusta ehkäiseviä ominaisuuksia. Lääke estää prostaglandiinien synteesiä salpaamalla yhdistetysti COX-1/COX-2-entsyymejä, ja sillä on jonkin verran selektiivisyyttä COX-1:lle. Ehdotettu käyttöaihe on kurkkukivun oireiden lyhytaikainen lievittäminen.

Terapeuttisen vastaavuuden väite on osoitettu vain *in vitro* -tietojen perusteella. Hakija on pyytänyt vapautusta kliinisten tutkimusten tekemisestä.

Tutkimusvalmisteella on joitakin määrällisiä ja laadullisia eroja viitevalmisteeseen nähden, nimittäin

i) eri pitoisuudet: 17,16 mg/ml tutkimusvalmisteessa vs. 16,20 mg/ml viitevalmisteessä (0,096 %:n ero lääkeaineen sisällön painossa/tilavuudessa)

ii) pienempi syklodekstriinimäärä

iii) yksi maku vähemmän: tutkimusvalmisteessa on yksi maku (kirsikka), kun taas viitevalmisteessä on kaksi makua (kirsikka ja minttu).

Kyseessä oleva lausuntopyyntömenettely käynnistettiin sen perusteella, että kliinisten tutkimusten tekemättä jättäminen ei ole yhdenmukaista paikallisesti käytettävien ja paikallisesti ruoansulatuskanavassa vaikuttavien valmisteiden terapeuttisen vastaavuuden osoittamiseksi tehtäviä vastaavuustutkimuksia koskevan ohjeistuksen (CPMP/EWP/239/95 versio 1) kanssa ja että erot saattavat vaikuttaa tutkimusvalmisteen kliiniseen suorituskykyyn.

Hakijan tekemien *in vitro* -tutkimusten tulokset osoittavat vastaavuuden tutkituissa keskeisissä laatuominaisuuksissa (yhden painalluksen sisältö, pisarakoon jakauma, lääkkeen pienet hiukkaset, sumutuskuvio, sumutepilven geometria ja esitäyttö), mikä viittaa siihen, ettei viite- ja tutkimusvalmisteen määrällisillä ja laadullisilla eroilla ei ole vaikutusta sumutteen laskeumaan vaikutuspaikassa (suuontelossa).

Lisäksi korostettiin, että alkuperäislääkkeen myyntiluvan haltija on osoittanut biologisen samanarvoisuuden suusumutteen (Strefen Direct 8,75 mg sumute suuonteloon) ja imeskelytablettien (Strepflam 8,75 imeskelytabletit) välillä, joiden koostumusero on merkittävämpi. Myös julkaistu näyttö tähdensi, että flurbiprofeenin täysin erilaiset suuonteloon annettavat valmistemuodot (esim. imeskelytabletti, rakeet ja sumute) on osoitettu biologisesti samanarvoisiksi. Jos biologinen samanarvoisuus on osoitettu näin erilaisten valmistemuotojen välillä, kyseessä olevan tapauksen vähäiset erot eivät vaikuta tutkimusvalmisteen farmakokinetiikkaan ja kliiniseen profiiliin. Lääkevalmistekomitea hyväksyi nämä perustelut.

Eri pitoisuuksien (17,16 mg/ml vs. 16,20 mg/ml) osalta todettiin, että eri sumutustilavuuksien takia (0,17 ml vs. 0,18 ml) annettu annos on loppujen lopuksi sama. Vähäisen pitoisuuseron (5,93 %) odotetaan vähenevän edelleen suussa olevan syljen myötä. Tämän lisäksi flurbiprofeeni on hyvin läpäisevä ja passiivisesti imeytyvä lääke, jonka läpäisevyyttä pitoisuuserot eivät muuta. Siksi tämän pitoisuuseron katsotaan olevan vähäinen ja kliinisesti merkityksetön, kun otetaan huomioon se, että paikallisesti annettu annos on loppujen lopuksi sama.

Lääkevalmistekomitea myös katsoi, että syklodekstriinien eri määrä ei aiheuta huolta. Ensiksikin pienempi syklodekstriinien määrä on parempi turvallisuuden kannalta. Toiseksi, flurbiprofeeni sitoutuu kohtalaisesti syklodekstriineihin ja vaikuttava aine vapautuu heti, kun se tulee kosketuksiin suun limakalvon kanssa. Kirjallisuustietojen (Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) mukaan flurbiprofeenin eri valmistemuotojen teho- ja turvallisuusprofiilit ovat vertailukelpoisia, vaikkei imeskelytableteissa olekaan syklodekstriineja, ja tämä otettiin myös huomioon.

Toisen maun poistamisesta valmistemuodosta keskusteltiin tekijänä, joka saattaisi mahdollisesti vaikuttaa syljeneritykseen ja siten paikallisen vaikutuksen epätasaiseen jakautumiseen. Lääkevalmistekomitea katsoi, että mintun maun poistamisen katsotaan olevat kliinisesti merkitykseltään tässä tapauksessa. Syljenerityksellä ei ole merkittävää vaikutusta suusumutteen suorituskykyyn *in vivo*, koska suurin osa sumutteesta niellään sumutteen aiheuttaman nieluheijasteen myötä ilman, että syljeneritys ehtisi vaikuttaa siihen. Täten tällä hypoteettinen skenaario muodostuneen syljen eri määrästä ei vaikuttaisi vaikuttavan aineen imeytyneeseen määrään.

Arviointia tehdessä otettiin huomioon, että tämä on direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 alakohdan mukainen hybridihakemus. Erot viitevalmisteen suhteen ovat mahdollisia hybridihakemuksissa, kunhan osoitetaan, että nämä erot eivät vaikuta viite- ja tutkimusvalmisteen väliseen terapeuttiseen vastaavuuteen. Lääkevalmistekomitea katsoi, että havaitut erot viite- ja tutkimusvalmisteen välillä ovat vähäisiä ja että hakija on riittävän hyvin osoittanut, etteivät nämä erot vaikuta valmisteen paikalliseen tehoon, turvallisuuteen tai systeemiseen imeytymiseen.

Todettuaan, että poikkeamat paikallisesti käytettävien ja paikallisesti ruoansulatuskanavassa vaikuttavien valmisteiden terapeuttisen vastaavuuden osoittamiseksi tehtäviä vastaavuustutkimuksia koskevasta ohjeistuksesta (CPMP/EWP/239/95 versio 1) voidaan hyväksyä, jos ne on perusteltu asianmukaisesti, ja arvioidtuaan kaikki hakijan toimittamat tiedot ja vastaukset lääkevalmistekomitea katsoi, että pyyntö kliinisten tutkimusten tekemättä jättämisestä terapeuttisen vastaavuuden osoittamiseksi on riittävän hyvin perusteltu.

Valmisteen riski-hyötysuhteen katsotaan olevan suotuisa.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea tarkasteli kyseistä direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 alakohdan mukaisessa menettelyssä toimitettua asiaa.
- Komitea otti huomioon kaikki hakijan toimittamat tiedot, jotka liittyivät esitettyihin mahdollista vakavaa kansanterveydellistä riskiä koskeviin vastalauseisiin, ja lääkevalmistekomitean esittämät kysymykset.
- Komitea otti huomioon (avustavan) esittelijän arviointilausunnon.
- Komitean näkemys oli se, että toimitetut *in vitro* -tiedot ja kirjallisuustiedot osoittivat riittävän hyvin lääkevalmisteen turvallisuuden ja tehon.

Näin ollen komitea katsoo, että valmisteen Flurbiprofen Geiser 8,75 mg sumute suonteloon, liuos ja muiden kauppanimien riski-hyötysuhde on suotuisa, ja siksi suosittelee myyntiluvan myöntämistä lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä I mainituille lääkevalmisteille. Valmistetiedot säilyvät koordinoitiryhmämenettelyssä laaditun lopullisen version mukaisina, kuten lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III on mainittu.