

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Podnositelj zahtjeva Geiser Pharma S.L. podnio je zahtjev u skladu s decentraliziranim postupkom za lijek Flurbiprofen Geiser 8,75 mg sprej za usnu sluznicu u obliku otopine i pridružena imena (ES/H/0552/001/DC). Zahtjev je podnesen u skladu s člankom 10. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ. Referentni lijek bio je Strefen Direct 8,75 mg sprej za usnu sluznicu (UK/H/5072/001). Zahtjev za lijek Strefen Direct 8,75 mg sprej za usnu sluznicu podnesen je u skladu s člankom 8. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ.

Predložena indikacija jest „ublažavanje boli pri blagim do umjerenim simptomima akutne grlobolje“.

Izvorni je lijek Strepflam 8,75 pastile tvrtke Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, koji je registriran od lipnja 2001.

Flurbiprofen pripada skupini lijekova naziva nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) koji imaju analgetska, antipiretska i protuupalna svojstva. Lijek inhibira sintezu prostaglandina putem kombinacije inhibicije enzima COX-1/COX-2 i određene selektivnosti prema enzimu COX-1.

U skladu sa Smjernicom o ispitivanju ekvivalencije za dokazivanje terapijske ekvivalencije za lijekove s lokalnim djelovanjem u gastrointestinalnom sustavu koji se primjenjuju lokalno (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) smatra se da su potrebna pretklinička i klinička ispitivanja kako bi se ispitivani lijek povezao s referentnim lijekom u slučaju da nisu zadovoljeni kriteriji definicije generičkog lijeka.

Razlike u odnosu na referentni lijek moguće su u kontekstu zahtjeva za hibridni lijek ako te razlike ne utječu na terapijsku ekvivalenciju referentnog i ispitivanog lijeka.

Kako bi dokazao terapijsku ekvivalenciju, podnositelj zahtjeva u ovom je zahtjevu dostavio rezultate *in vitro* ispitivanja. Nisu provedena klinička ispitivanja te je podnositelj zahtjeva umjesto toga zatražio izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije.

Na temelju *in vitro* testova dokazana je ekvivalencija referentnog i ispitivanog lijeka s obzirom na sljedeća kvalitativna obilježja: količina djelatne tvari u svakoj dozi, veličina čestica, geometrija i uzorak raspršenog oblaka. Međutim, postoje neke kvantitativne i kvalitativne razlike među lijekovima koje se odnose na:

- i. koncentraciju: 17,16 mg/ml u ispitivanom lijeku nasuprot 16,20 mg/ml u referentnom lijeku;
- ii. količinu ciklodekstrina: količina ciklodekstrina u ispitivanom lijeku niža je u odnosu na referentni lijek;
- iii. arome: u ispitivanom lijeku koristi se jedna aroma (trešnja), umjesto dvije koje se koriste u referentnom lijeku (trešnja i metvica).

Tijekom decentraliziranog postupka (DCP) i postupka CMDh-a referentna država članica (ES) smatrala je da su navedene razlike neznatne i bez kliničkog utjecaja na djelotvornost i sigurnost ispitivanog lijeka. S druge strane, jedna od predmetnih država članica (NL) dovela je u pitanje izuzeće od kliničkih ispitivanja kojima se podupire istovjetna djelotvornost i sigurnost lijeka zbog razlike u koncentraciji djelatne tvari, kvalitativne razlike u aromama i kvantitativne razlike u ciklodekstrinima koje bi, prema mišljenju predmetne države članice, mogle utjecati na djelotvornost i sigurnost lijeka.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg sprej za usnu sluznicu jest nesteroidni protuupalni lijek (NSAID) koji ima analgetska, antipiretska i protuupalna svojstva. Lijek inhibira sintezu prostaglandina putem

kombinacije inhibicije enzima COX-1/COX-2 i određene selektivnosti prema enzimu COX-1. Predložena indikacija kratkotrajno je simptomatsko olakšanje grlobolje.

Podnositelj zahtjeva tvrdio je da je terapijska ekvivalencija dokazana samo na temelju *in vitro* podataka. Podnositelj zahtjeva zatražio je izuzeće od potrebe za provođenjem kliničkih ispitivanja.

Postoje određene kvantitativne i kvalitativne razlike između ispitivanog lijeka i referentnog lijeka, to jest:

i. različita koncentracija: 17,16 mg/ml u ispitivanom lijeku nasuprot 16,20 mg/ml u referentnom lijeku (razlika od 0,096 % udjela tvari u lijeku prema težini/volumenu);

ii. manja količina ciklodekstrina;

iii. jedna aroma manje: u ispitivanom lijeku koristi se jedna aroma (trešnja), umjesto dvije koje se koriste u referentnom lijeku (trešnja i metvica).

Ovo je upućivanje sastavljeno jer izuzeće od kliničkih ispitivanja nije u skladu sa „Smjernicom o ispitivanju ekvivalencije za dokazivanje terapijske ekvivalencije za lijekove s lokalnim djelovanjem u gastrointestinalnom sustavu koji se primjenjuju lokalno“ (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) i jer razlike mogu utjecati na kliničku učinkovitost ispitivanog lijeka.

Rezultati *in vitro* testova koje je proveo podnositelj zahtjeva pokazali su ekvivalentnost u ispitivanim kritičnim kvalitativnim obilježjima lijeka (sadržaj jednog potiska, distribucija veličine kapljica, sitne čestice lijeka, uzorak raspršivanja, geometrija raspršenog oblaka i priprema za primjenu), što upućuje na to da kvantitativne i kvalitativne razlike između referentnog i ispitivanog lijeka ne utječu na taloženje spreja na mjestu djelovanja (bukalna šupljina).

Nadalje, naglašeno je da je za izvorni lijek dokazana bioekvivalencija između spreja za usnu sluznicu (Strefen Direct 8,75 mg sprej za usnu sluznicu) i pastila (Strepflam 8,75 mg pastile), koji imaju značajnije razlike u formulaciji. Osim toga, u objavljenim dokazima ističe se da je dokazana bioekvivalencija pri primjeni potpuno različitih formulacija flurbiprofena (npr. pastile, granule i sprej) u usnoj šupljini. Ako je utvrđena bioekvivalencija između formulacija koje su toliko različite, neznatne razlike u ovom slučaju neće utjecati na farmakokinetički i klinički profil ispitivanog lijeka. CHMP je prihvatio to obrazloženje.

U pogledu različite koncentracije (17,16 mg/ml nasuprot 16,20 mg/ml), uočeno je da je zbog različitih volumena raspršivanja (0,17 ml nasuprot 0,18 ml) isporučena doza naposljetku ista. Očekuje se da će se ta neznatna razlika u koncentraciji (5,93 %) još više smanjiti s pomoću sline u ustima. Uza sve to flurbiprofen je lijek visoke propusnosti koji se pasivno apsorbira, a njegova se propusnost ne mijenja zbog razlike u koncentraciji. Stoga se smatra da je ta razlika u koncentraciji beznačajna i klinički nevažna s obzirom na to da se naposljetku lokalno primjenjuje ista doza.

CHMP je također smatrao da različita količina ciklodekstrina nije zabrinjavajuća. Prvo, manja količina ciklodekstrina poželjna je sa stajališta sigurne primjene. Drugo, flurbiprofen se umjereno veže za ciklodekstrine te je oslobađanje djelatne tvari pri kontaktu s bukalnom ovojnicom trenutačno. Podatci iz literature (Radkova et al., 2017., Imai et al., 1988.) pokazuju da su različite formulacije flurbiprofena (sprej i pastile) imale usporedive profile djelotvornosti i sigurnosti, unatoč nedostatku ciklodekstrina u pastilama, te su oni također uzeti u obzir.

O uklanjanju jedne arome iz formulacije raspravljalo se kao o čimbeniku koji potencijalno može utjecati na izlučivanje sline, zbog čega dolazi do nejednakog doprinosa lokalnom djelovanju. CHMP je smatrao da je uklanjanje arome metvice u ovom konkretnom slučaju klinički nevažno. Izlučivanje sline ne pridonosi značajno *in vivo* učinkovitosti bukalnog spreja jer se najveći dio spreja proguta kao posljedica faringealnog refleksa prouzročenog učinkom spreja na grlo te nema vremena da izlučivanje

sline utječe na lijek. Stoga u hipotetskom scenariju postojanja razlike u količini proizvedene sline to ne bi utjecalo na apsorbiranu količinu djelatne tvari.

Procjena je provedena imajući na umu da je riječ o zahtjevu za hibridni lijek u skladu s člankom 10. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ. Razlike u odnosu na referentni lijek moguće su ako se dokaže da one ne utječu na terapijsku ekvivalenciju referentnog i ispitivanog lijeka. CHMP je smatrao da su uočene razlike između referentnog i ispitivanog lijeka neznatne te da je podnositelj zahtjeva na zadovoljavajući način dokazao zašto te razlike ne utječu na lokalnu djelotvornost, sigurnost ili sistemsku apsorpciju lijeka.

S obzirom na to da se odstupanja od „Smjernice o ispitivanju ekvivalencije za dokazivanje terapijske ekvivalencije za lijekove s lokalnim djelovanjem u gastrointestinalnom sustavu koji se primjenjuju lokalno“ (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) mogu prihvatiti ako su primjereno obrazložena te nakon što je CHMP pregledao sve dostavljene podatke i odgovore podnositelja zahtjeva, CHMP je smatrao da je izuzeće od kliničkih ispitivanja za dokazivanje terapijske ekvivalencije dovoljno potkrijepljeno.

Smatra se da je omjer koristi i rizika lijeka za koji je podnesen zahtjev povoljan.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio postupak upućivanja u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ;
- Odbor je razmotrio cjelokupne podatke koje je podnositelj zahtjeva dostavio u vezi s iznesenim primjedbama o potencijalnom ozbiljnom riziku za javno zdravlje te pitanja koja je postavio CHMP;
- Odbor je razmotrio izvješće o procjeni (su)izvjestitelja;
- Odbor je smatrao da dostavljena *in-vitro* ispitivanja i bibliografski podatci dovoljno dokazuju sigurnost primjene i djelotvornost ovog lijeka.

Odbor posljedično smatra da je omjer koristi i rizika lijeka Flurbiprofen Geiser 8,75 mg sprej za usnu sluznicu u obliku otopine i pridružena imena povoljan te stoga preporučuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka navedenog u Prilogu I. mišljenju CHMP-a. Informacije o lijeku i dalje su *u skladu sa* završnom verzijom donesenom tijekom postupka Koordinacijske skupine kako je navedeno u Prilogu III. mišljenju CHMP-a.