

**II priedas**  
**Mokslinés išvados**

## Mokslinės išvados

Pareiškėjas, bendrovė „Geiser Pharma S.L.“, pateikė paraišką gauti Flurbiprofen Geiser 8,75 mg burnos gleivinės purškalo (tirpalo) ir susijusių pavadinimų registracijos pažymėjimą pagal decentralizuotą procedūrą (ES/H/0552/001/DC). Paraiška pateikta pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalį. Referencinis vaistinis preparatas buvo Strefen Direct 8,75 mg burnos gleivinės purškalo (UK/H/5072/001). Paraiška dėl Strefen Direct 8,75 mg burnos gleivinės purškalo pateikta pagal Direktyvos 2001/83/EB 8 straipsnio 3 dalį.

Siūloma indikacija yra „lengvų arba vidutinio sunkumo ūminio gerklės uždegimo simptomų sukeliama skausmo malšinimas“.

Originalus vaistinis preparatas yra „Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare“ gaminamas Strepflam 8,75 Lozenges, kuris įregistruotas nuo 2001 m. birželio mėn.

Flurbiprofenas priskiriamas prie nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), kurie turi analgezių, antipiretinių ir priešuždegiminių savybių. Šis vaistas slopina prostaglandinų sintezę, mišriai slopindamas fermentus COX-1 ir COX-2, esant nedideliu COX-1 selektyvumui.

Remiantis gairėmis dėl ekvivalentiškumo tyrimų, skirtų įrodyti terapinį vietiškai vartojamų vietinio poveikio preparatų ekvivalentiškumą virškinamajame trakte (CPMP/EWP/239/95 Rev. 1), ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai yra būtini siekiant susieti tiriamąjį vaistą su referenciniu vaistiniu preparatu, jeigu tas vaistas neatitinka generinio vaistinio preparato apibrėžties.

Teikiant paraišką dėl hibridinio vaistinio preparato, šis vaistinis preparatas gali skirtis nuo referencinio vaistinio preparato, jeigu skirtumai neturi įtakos referencinio ir tiriamojo vaistinių preparatų terapiniam ekvivalentiškumui.

Teikdamas šią paraišką, pareiškėjas terapiniam ekvivalentiškumui įrodyti pateikė *in vitro* tyrimus. Klinikinių tyrimų neatlikta; pareiškėjas prašė jį atleisti nuo įpareigojimo pateikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimą.

Remiantis *in vitro* tyrimais, referencinio ir tiriamojo vaistinių preparatų ekvivalentiškumas įrodytas pagal šias kokybines savybes: veikliosios medžiagos kiekį kiekvienoje dozėje, dalelių dydį, išpurkšto kiekio geometrinius duomenis ir purškimo ypatumus. Tačiau šie vaistiniai preparatai skiriasi tam tikrais kiekybiniais ir kokybiniais aspektais, susijusiais su:

i) veikliosios medžiagos koncentracija – tiriamajame vaistiniame preparate ji siekia 17,16 mg/ml, referenciniame vaistiniame preparate – 16,20 mg/ml;

ii) ciklodekstrinų kiekiu – ciklodekstrinų kiekis tiriamajame vaistiniame preparate yra mažesnis nei referenciniame vaistiniame preparate;

iii) aromatinėmis medžiagomis – tiriamajame vaistiniame preparate naudojama viena aromatinė medžiaga (vyšnių), o referenciniame – dvi (vyšnių ir mėtų).

Decentralizuotos procedūros ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h)) procedūros metu referencinė valstybė narė (Ispanija) laikėsi nuomonės, kad minėti skirtumai yra nereikšmingi ir neturi klinikinio poveikio tiriamojo vaistinio preparato veiksmingumui ir saugumui. Kita vertus, viena iš referencinių valstybių narių (Nyderlandai) suabejojo dėl leidimo nevykdyti įpareigojimo atlikti klinikinius tyrimus, kuriais turėtų būti patvirtintas veiksmingumo ir saugumo ekvivalentiškumas, dėl veikliosios medžiagos koncentracijos skirtumo, kokybinio aromatinė medžiagų skirtumo ir kiekybinio ciklodekstrinų skirtumo, kurie, Nyderlandų nuomone, gali turėti poveikį vaistinio preparato veiksmingumui ir saugumui.

## CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg burnos gleivinės purškalas yra nesteroidinis vaistas nuo uždegimo (NVNU), turintis analgezių, antipiretinių ir priešūždegiminių savybių. Šis vaistas slopina prostaglandinų sintezę, mišriai slopindamas fermentus COX-1 ir COX-2, esant nedideliame COX-1 selektyvumui. Siūloma indikacija yra trumpalaikis gerklės uždegimo simptomų palengvinimas.

Nurodyta, kad terapinis ekvivalentiškumas įrodytas remiantis tik *in vitro* tyrimų duomenimis. Pareiškėjas prašė atleisti nuo įpareigojimo atlikti klinikinius tyrimus.

Tiriamasis vaistinis preparatas skiriasi nuo referencinio preparato tam tikrais kiekybiniais ir kokybiniais aspektais, būtent:

- i) skirtinga veikliosios medžiagos koncentracija – tiriamajame vaistiniame preparate ji siekia 17,16 mg/ml, o referenciniame – 16,20 mg/ml (vaistinės medžiagos turinio svorio ir tūrio santykio skirtumas – 0,096 proc.);
- ii) mažesniu ciklodekstrinų kiekiu;
- iii) mažesniu aromatinių medžiagų skaičiumi – tiriamajame vaistiniame preparate naudojama viena aromatinė medžiaga (vyšnių), o referenciniame – dvi (vyšnių ir mėtų).

Ši kreipimosi procedūra pradėta dėl to, kad leidimas nevykdyti įpareigojimo atlikti klinikinius tyrimus prieštarauja gairėms dėl ekvivalentiškumo tyrimų, skirtų įrodyti terapinį vietiškai vartojamų vietinio poveikio preparatų ekvivalentiškumą virškinamajame trakte (CPMP/EWP/239/95 Rev.1), ir dėl to, kad minėti skirtumai gali turėti įtakos tiriamojo vaistinio preparato klinikiniam poveikiui.

Pareiškėjo atliktų *in vitro* tyrimų rezultatais įrodytas ekvivalentiškumas pagal esmines kokybines savybes, kurios buvo tirtos (vienu paspaudimu išpurškiamą veikliosios medžiagos kiekį, lašelių dydžio pasiskirstymą, vaisto mažas daleles, purškimo ypatumus, išpurkšto kiekio geometrinius duomenis ir talpyklės užpildymą); šie rezultatai leidžia manyti, kad kiekybiniai ir kokybiniai referencinio ir tiriamojo vaistinių preparatų skirtumai neturi įtakos purškalo nusėdimui veikimo vietoje (burnos ertmėje).

Be kita ko, atsižvelgta į tai, kad originalaus produkto kūrėjas įrodė burnos gleivinės purškalo (Strefen Direct 8,75 mg burnos gleivinės purškalo) ir kietųjų pastilių (Strepflam 8,75 mg kietųjų pastilių), kurie savo farmacine forma labai skiriasi vienas nuo kito, biologinį ekvivalentiškumą. Be to, remiantis moksliniuose straipsniuose paskelbtais duomenimis, įrodyta, kad ant burnos gleivinės vartojami visiškai skirtingų farmacinių formų flurbiprofeno preparatai (pvz., kietosios pastilės, granulės ir purškalas) yra biologiškai ekvivalentiški. Įrodžius tokių skirtingų preparatų biologinį ekvivalentiškumą, šiuo atveju aptariami nedideli skirtumai neturės įtakos tiriamojo vaistinio preparato farmakokinetinėms ir klinikinėms charakteristikoms. CHMP pritarė šiam pagrindimui.

Kalbant apie skirtingą veikliosios medžiagos koncentraciją (17,16 mg/ml plg. su 16,20 mg/ml), atsižvelgta į tai, kad dėl išpurškiamo skirtingo tūrio (0,17 ml plg. su 0,18 ml) į burną galiausiai patenka tokia pati vaisto dozė. Burnoje susikaupusios seilės turėtų dar labiau sumažinti šį nedidelį koncentracijos skirtumą (5,93 proc.). Be to, flurbiprofenas yra labai skvarbus ir pasyviai įsisavinamas vaistas, kurio skvarba nepriklauso nuo koncentracijos. Todėl šis koncentracijos skirtumas laikomas nereikšmingu ir kliniškai nesvarbiu, atsižvelgiant į tai, kad galiausiai į vartojimo vietą patenka tokia pati vaisto dozė.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) taip pat laikėsi nuomonės, kad skirtingas ciklodekstrinų kiekis nekelia susirūpinimo. Pirma, saugumo požiūriu pageidautinas mažesnis ciklodekstrinų kiekis. Antra, flurbiprofenas vidutiniškai jungiasi su ciklodekstriniais ir ant burnos gleivinės patekusi veiklioji medžiaga greitai atpalaiduojama. Remiantis mokslinėje literatūroje paskelbtais duomenimis (Radkova et al., 2017; Imai et al., 1988) įrodyta, kad skirtingų farmacinių

formų flurbiprofeno preparatų (purškalo ir kietųjų pastilių) veiksmingumo ir saugumo charakteristikos panašios, nepaisant to, kad kietosiose pastilėse nėra ciklodekstrinų, ir į šiuos duomenis taip pat buvo atsižvelgta.

Vienos iš aromatinių medžiagų pašalinimas iš preparato buvo aptartas kaip veiksnys, kuris gali turėti įtakos seilių išsiskyrimui ir lemti nevienodą seilių įtaką vietiniam vaisto poveikiui. CHMP laikėsi nuomonės, kad šiuo konkrečiu atveju mėtų aromatinių medžiagų pašalinimas kliniškai nesvarbus. Seilių išsiskyrimas neturi didelės įtakos burnos purškalo poveikiui *in vivo*, nes didžioji dalis įpurškto purškalo nuryjama dėl rijimo reflekso, kurį sukelia purškalo poveikis gerklei ir kuris pasireiškia dar neprisikaupus seilėms. Taigi pagal hipotetinį scenarijų išsiskyrusių seilių kiekio skirtumas neturės įtakos įsisavinamam veikliosios medžiagos kiekiui.

Vertinimas atliktas turint omenyje, kad tai yra pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalį pateikta paraiška dėl hibridinio vaistinio preparato. Hibridinis vaistinis preparatas gali skirtis nuo referencinio, jeigu įrodoma, kad tie skirtumai neturi įtakos referencinio ir tiriamojo vaistinių preparatų terapiniam ekvivalentiškumui. CHMP laikėsi nuomonės, kad referencinio ir tiriamojo vaistinių preparatų skirtumai, į kuriuos atsižvelgta, yra nereikšmingi ir pareiškėjas pateikė pakankamai įrodymų, kodėl šie skirtumai neturi įtakos vietiniam vaistinio preparato veiksmingumui, saugumui arba sisteminei absorbcijai.

Pripažindamas, kad tinkamai pagrįsti nukrypimai nuo gairių dėl ekvivalentiškumo tyrimų, skirtų įrodyti terapinį vietiniam vartojamam vaistinio poveikio preparatų ekvivalentiškumą virškinamajame trakte (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) gali būti priimtini, ir peržiūrėjęs visus pateiktus duomenis ir pareiškėjo pateiktus atsakymus, CHMP laikėsi nuomonės, kad prašymas atleisti nuo įpareigojimo atlikti klinikinius tyrimus terapiniam ekvivalentiškumui įrodyti yra tinkamai pagrįstas.

Todėl laikoma, kad vaistinio preparato, dėl kurio pateikta paraiška, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

### **Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė**

Kadangi

- komitetas apsvaustė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį;
- komitetas apsvaustė visus pareiškėjo pateiktus duomenis, susijusius su prieštaravimą sukėlusiais klausimais, kurie buvo iškelti kaip galimas rimtas pavojus visuomenės sveikatai, taip pat duomenis, susijusius su klausimais, kuriuos pateikė CHMP;
- komitetas apsvaustė (bendra)pranešėjo parengtą vertinimo protokolą;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad pateiktų tyrimų *in vitro* ir bibliografinių duomenų pakanka vaistinio preparato saugumui ir veiksmingumui įrodyti;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, kad Flurbiprofen Geiser 8,75 mg burnos gleivinės purškalo (tirpalo) ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, todėl rekomenduoja išduoti CHMP nuomonės I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą (-us). Preparato informaciniai dokumentai paliekami tokie, kokie buvo patvirtinti Koordinavimo grupės procedūros metu kaip galutinė versija, kaip nurodyta CHMP nuomonės III priede.