

**Priloga II**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Predlagatelj, podjetje Geiser Pharma S.L., je predložil vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Flurbiprofen Geiser 8,75 mg oralno pršilo, raztopina, in povezanimi imeni po decentraliziranem postopku (ES/H/0552/001/DC). Vloga je bila predložena v skladu s členom 10(3) Direktive 2001/83/ES. Referenčno zdravilo je bilo zdravilo Strefen Direct 8,75 mg oralno pršilo (UK/H/5072/001). Vloga za zdravilo Strefen Direct 8,75 mg oralno pršilo je bila predložena v skladu s členom 8(3) Direktive 2001/83/ES.

Predlagana indikacija je „lajšanje bolečin pri blagih do zmernih simptomih akutnega vnetja žrela“.

Originatorsko zdravilo je zdravilo Strepflam 8,75 mg pastile podjetja Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, ki je registrirano od junija 2001.

Flurbiprofen spada v razred nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), ki imajo analgetične, antipiretične in protivnetne lastnosti. Zdravilo zavira sintezo prostaglandinov z mešanim zaviranjem encimov COX-1/COX-2, z določeno selektivnostjo do COX-1.

Skladno s Smernicami o študijah enakovrednosti za dokaz terapevtske enakovrednosti lokalno uporabljenih, lokalno delujočih zdravil v prebavnem traktu (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) so potrebna predklinična in klinična preskušanja za premostitev preskušanja glede na referenčno zdravilo, če opredelitev generičnega zdravila ni izpolnjena.

Razlike glede na referenčno zdravilo so mogoče v okviru hibridne vloge, če te razlike ne vplivajo na terapevtsko enakovrednost referenčnega in testnega zdravila.

Pri tej vlogi je za dokaz terapevtske enakovrednosti predlagatelj predložil študije *in vitro*. Klinične študije niso bile opravljene; namesto tega je predlagatelj zaprosil za izvzetje iz obveznosti izvedbe študij biološke enakovrednosti.

Na podlagi preskusov *in vitro* je bila dokazana enakovrednost referenčnega in testnega zdravila, kar zadeva naslednje kakovostne lastnosti: količina učinkovine v posameznem odmerku, velikost delcev, geometrija izpusta in vzorec pršenja. Kljub temu je med zdraviloma nekaj količinskih in kakovostnih razlik, ki se nanašajo na:

- (i) koncentracijo: 17,16 mg/ml v testnem zdravilu v primerjavi s 16,20 mg/ml v referenčnem zdravilu;
- (ii) količino ciklodekstrinov: količina ciklodekstrinov v testnem zdravilu je manjša od njihove količine v referenčnem zdravilu;
- (iii) arome: v testnem zdravilu je uporabljena ena aroma (aroma češnje), v referenčnem pa dve (aroma češnje in mete).

Med decentraliziranim postopkom in postopkom skupine CMDh je referenčna država članica (ES) menila, da so zgoraj navedene razlike manjše ter nimajo kliničnega vpliva na učinkovitost in varnost testnega zdravila. Po drugi strani pa je ena od zadevnih držav članic (NL) izrazila dvome glede izvzetja iz obveznosti izvedbe kliničnih študij v podporo enakovredni učinkovitosti in varnosti, saj bi lahko po njenem mnenju razlika v koncentraciji učinkovine, kvalitativna razlika v aromah in kvantitativna razlika v ciklodekstrinih vplivale na učinkovitost in varnost zdravila.

## Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Zdravilo Flurbiprofen Geiser 8,75 mg oralno pršilo je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID) z analgetičnimi, antipiretičnimi in protivnetnimi lastnostmi. Zdravilo zavira sintezo prostaglandinov z

mešanim zaviranjem encimov COX-1/COX-2, z določeno selektivnostjo do COX-1. Predlagana indikacija je kratkotrajno lajšanje simptomov vnetega žrela.

Terapevtska enakovrednost naj bi bila dokazana samo na podlagi podatkov *in vitro*. Predlagatelj je zaprosil za izvzetje iz obveznosti izvedbe kliničnih študij.

Testno zdravilo ima nekaj kvantitativnih in kvalitativnih razlik v primerjavi z referenčnim zdravilom, in sicer:

(i) drugačno koncentracijo: 17,16 mg/ml v testnem zdravilu v primerjavi s 16,20 mg/ml v referenčnem zdravilu (0,096-odstotna razlika vsebnosti snovi v zdravilu v masi/prostornino)

(ii) manjšo količino ciklodekstrinov

(iii) eno aromo manj: v testnem zdravilu je uporabljena ena aroma (aroma češnje), v referenčnem pa dve (aroma češnje in mete)

Trenutna napotitev je bila sprožena z utemeljitvijo, da izvzetje iz obveznosti izvedbe kliničnih študij ni v skladu s Smernicami o študijah enakovrednosti za dokaz terapevtske enakovrednosti lokalno uporabljenih, lokalno delujočih zdravil v prebavnem traktu (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) in da bi razlike lahko vplivale na klinično učinkovitost testnega zdravila.

Rezultati preskusov *in vitro*, ki jih je opravil predlagatelj, so pokazali enakovrednost preskušanih ključnih kakovostnih lastnosti (vsebnost ob enkratni sprožitvi, porazdelitev velikosti kapljic, majhni delci zdravila, vzorec razpršitve, geometrija izpusta in aktivacija), kar kaže, da kvantitativne in kvalitativne razlike med referenčnim in testnim zdravilom ne vplivajo na odlaganje pršila na mesto delovanja (ustna votlina).

Poudarili so tudi, da je originator dokazal bioekvivalenco oralnega pršila (Strefen Direct 8,75 mg oralno pršilo) in pastil (Strepflam 8,75 mg pastile), med katerima obstajajo pomembnejše razlike v formulaciji. Poleg tega objavljeni dokazi kažejo, da je bila bioekvivalenca dokazana za popolnoma različne formulacije (npr. pastile, zrnca in pršilo), ki se uporabljajo v ustni votlini. Če je bila bioekvivalenca dokazana med temi različnimi formulacijami, manjše razlike v tem primeru ne bodo vplivale na farmakokinetični in klinični profil testnega zdravila. Odbor CHMP je to obrazložitev sprejel.

Kar zadeva različno koncentracijo (17,16 mg/ml v primerjavi s 16,20 mg/ml), je bilo ugotovljeno, da je zaradi različnih volumnov pršenja (0,17 ml v primerjavi z 0,18 ml) dani odmerek praktično enak. Ta manjša razlika v koncentraciji (5,93 %) naj bi se zaradi razpoložljive slin v ustih še zmanjšala. Poleg tega je flurbiprofen močno permeabilno in pasivno absorbirano zdravilo, katerega permeabilnost se zaradi razlike v koncentraciji ne spremeni. Zato ta razlika v koncentraciji velja za nepomembno in klinično brezpredmetno, ob upoštevanju, da je lokalno uporabljen praktično enak odmerek.

Odbor CHMP je menil tudi, da razlika v količini ciklodekstrinov ni zaskrbljujoča. Prvič, manjša količina ciklodekstrinov je s stališča varnosti boljša. Drugič, flurbiprofen se zmerno veže na ciklodekstrin in učinkovina se sprosti takoj, ko pride v stik z ustno sluznico. Podatki iz literature (Radkova idr., 2017, Imai idr., 1988) dokazujejo, da različne formulacije flurbiprofena (pršilo in pastile) kažejo primerljiva profila učinkovitosti in varnosti, kljub odsotnosti ciklodekstrinov v pastilah, kar je bilo tudi upoštevano.

O odstranitvi ene od arom iz formulacije so razpravljali kot o dejavniku, ki bi lahko vplival na izločanje slin, to pa bi privedlo do neenakomernega prispevka k lokalnemu delovanju. Odbor CHMP je menil, da je odstranitev arome mete v tem primeru klinično nepomembna. Izločanje slin ne prispeva pomembno k delovanju ustnega pršila *in vivo*, saj večino vsebine pršila pogoltujemo, in sicer zaradi refleksa bruhanja, ki ga povzroči pršilo v grlu, pri tem pa ni časa, da bi pršilo vplivalo na izločanje slin. V hipotetičnem scenariju različnih količin nastale slin to ne bi vplivalo na absorbirano količino učinkovine.

Pri oceni se je upoštevalo, da je šlo za hibridno vlogo v skladu s členom 10(3) Direktive 2001/83/ES. Razlike glede na referenčno zdravilo so mogoče, če se dokaže, da ne vplivajo na terapevtsko enakovrednost referenčnega in testnega zdravila. Odbor CHMP je ocenil, da so opažene razlike med referenčnim in testnim zdravilom zanemarljive in da je predlagatelj zadovoljivo dokazal, zakaj te razlike ne vplivajo na lokalno učinkovitost, varnost ali sistemsko absorpcijo zdravila.

Odbor CHMP je s priznanjem, da je odstopanja od Smernic o študijah enakovrednosti za dokaz terapevtske enakovrednosti lokalno uporabljenih, lokalno delujočih zdravil v prebavnem traktu (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) mogoče sprejeti, če so ustrezno utemeljena, ter po pregledu vseh predloženih podatkov in odgovorov predlagatelja menil, da je bilo izvzetje iz obveznosti izvedbe kliničnega preskušanja za dokaz terapevtske enakovrednosti zadostno utemeljeno.

Razmerje med tveganji in koristmi predlaganega zdravila velja za pozitivno.

### **Podlaga za mnenje odbora CHMP**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES;
- odbor je proučil vse podatke, ki jih je predložil predlagatelj v odziv na zadržke glede morebitnih resnih tveganj za javno zdravje in vprašanja, ki mu jih je odbor zastavil;
- odbor je upošteval poročilo o oceni (so-)poročevalca;
- odbor je menil, da predložene študije *in vitro* in bibliografski podatki zadovoljivo dokazujejo varnost in učinkovitost zdravila,

odbor zato ocenjuje, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Flurbiprofen Geiser 8,75 mg oralno pršilo, raztopina, in povezanih imen pozitivno, zato priporoča izdajo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I k mnenju odbora CHMP. Informacije o zdravilu ostajajo take, kot so v končni različici, pripravljene v postopku skupine za usklajevanje, kakor je navedeno v Prilogi III k mnenju odbora CHMP.