

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Decentralizētās procedūras ietvaros pieteikuma iesniedzējs Geiser Pharma S.L. iesniedza pieteikumu Flurbiprofen Geiser 8,75 mg aerosolam izsmidzināšanai mutes dobumā, šķīdumam un sinonīmiskajiem nosaukumiem (ES/H/0552/001/DC). Pieteikums tika iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu. Atsauces zāles bija Strefen Direct 8,75 mg aerosols izsmidzināšanai mutes dobumā (UK/H/5072/001). Strefen Direct 8,75 mg aerosola izsmidzināšanai mutes dobumā pieteikums tika iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 8. panta 3. punktu.

Ieteiktā indikācija ir "akūta kakla iekaisuma vieglu līdz mēreni izteiktu simptomu sāpju mazināšana".

Oriģinālās zāles ir Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare ražotās Strepflam 8.75 pastilas, kas ir reģistrētas 2001. gada jūnijā.

Flurbiprofēns pieder zāļu grupai, ko sauc par nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), kam ir pretsāpju, pretdrudža un pretiekaisuma iedarbība. Zāles kavē prostaglandīnu sintēzi, pamīšus kavējot enzīmus COX-1/COX-2 ar noteiktu selektivitāti pret COX-1.

Saskaņā ar Pamatnostādnēm par ekvivalences pētījumiem, kuros demonstrē terapeitisko ekvivalenci lokāli lietotām lokālas iedarbības zālēm kuņģa-zarnu traktā (CPMP/EWP/239/95 1. pārsk. izd.) preklīniskie un klīniskie pētījumi tiek uzskatīti par nepieciešamiem, lai izveidotu testa saikni ar atsauces zālēm gadījumos, kad nav atbilstības ģenērisko zāļu definīcijai.

Atšķirības no atsauces zālēm ir iespējamās hibrīda lietojuma kontekstā, kamēr šādas atšķirības neietekmē terapeitisko ekvivalenci starp atsauces un testa zālēm.

Lai šim pieteikumam uzrādītu terapeitisko ekvivalenci, pieteikuma iesniedzējs ir iesniedzis *in vitro* pētījumus. Nekādi klīniskie pētījumi nav veikti, un tā vietā pieteikuma iesniedzējs ir pieprasījis tiesības atteikties no *in-vivo* bioekvivalences pētījumiem.

Pamatojoties uz *in-vitro* testiem, ir pierādīta ekvivalence starp atsauces un testa zālēm šādām kvalitatīvajām pazīmēm: aktīvās vielas daudzums katrā devā, daļiņu izmērs, smidzinātāja ģeometrija un smidzināšanas veids. Tomēr pastāv dažas kvantitatīvās un kvalitatīvās atšķirības starp zālēm, kas attiecas uz:

- i) koncentrāciju: 17,16 mg/ml testa zālēs salīdzinājumā ar 16,20 mg/ml atsauces zālēs;
- ii) ciklodekstrīnu daudzumu: ciklodekstrīnu daudzums ir zemāks testa zālēs salīdzinājumā ar to, kas ir atsauces zālēs;
- iii) garšu: testa zālēs tiek izmantota viena garša (ķiršu), nevis divas garšas, kas izmantotas atsauces zālēs (ķiršu un piparmētru).

Decentralizētās procedūras (DCP) un CMDh procedūras laikā atsauces dalībvalsts (Spānija) uzskatīja, ka iepriekš minētās atšķirības bija nenozīmīgas un bez klīniskas ietekmes uz testa zāļu iedarbīgumu un drošumu. No otras puses, atteikšanos no klīniskajiem pētījumiem, kas pamato ekvivalentu iedarbīgumu un drošumu, apšaubīja viena no ieinteresētajām dalībvalstīm (Nīderlande), jo aktīvās vielas koncentrācijas atšķirība, garšas kvalitatīvā atšķirība un ciklodekstrīnu kvantitatīvā atšķirība pēc tās ieskatiem varētu potenciāli ietekmēt zāļu iedarbīgumu un drošumu.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg aerosols izsmidzināšanai mutes dobumā ir nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis (NPL), kam ir pretsāpju, pretdrudža un pretiekaisuma iedarbība. Zāles kavē prostaglandīnu

sintēzi, pamīšus kavējot enzīmus COX-1/COX-2 ar noteiktu selektivitāti pret COX-1. Ieteiktā indikācija ir kakla iekaisuma simptomu mazināšana īstermiņā.

Ir lūgts uzrādīt terapeitisko ekvivalenci tikai pēc *in-vitro* datiem. Pieteikuma iesniedzējs ir pieprasījis tiesības atteikties no klīnisko pētījumu veikšanas.

Testa zālēm ir dažas kvantitatīvās un kvalitatīvās atšķirības no atsauces zālēm, proti:

i) dažāda koncentrācija: 17,16 mg/ml testa zālēs salīdzinājumā ar 16,20 mg/ml atsauces zālēs (0,096% zāļu aktīvās vielas satura atšķirība attiecībā uz svaru/tilpumu);

ii) mazāks ciklodekstrīnu daudzums;

iii) par vienu garšu mazāk: testa zālēs tiek izmantota viena garša (ķiršu), nevis divas garšas, kas izmantotas atsauces zālēs (ķiršu un piparmētru).

Pašreizējā pārvērtēšana tika uzsākta, pamatojoties uz to, ka atteikšanās no klīniskajiem pētījumiem neatbilst Pamatnostādņem par ekvivalences pētījumiem, lai pierādītu terapeitisko ekvivalenci lokāli lietotām lokālas iedarbības zālēm kuņģa-zarnu traktā (CPMP/EWP/239/95 1. pārsk. izd.) un atšķirības var ietekmēt testa zāļu klīnisko iedarbību.

Pieteikuma iesniedzēja veikto *in-vitro* testu rezultāti uzrāda ekvivalenci būtiskām kvalitatīvajām pazīmēm, kas tikušas pārbaudītas (vienas aktivizācijas sastāvs, pilienu lieluma sadalījums, zāļu nelielās daļiņas, izsmidzināšanas veids, smidzinātāja ģeometrija un uzpilde), norādot, ka kvantitatīvā un kvalitatīvā atšķirība starp atsauces un testa zālēm neietekmē aerosola nogulsnešanos iedarbības vietā (mutes dobumā).

Turklāt tika uzsvērts, ka oriģinālās zāles ir uzrādījušas bioekvivalenci starp aerosolu izsmidzināšanai mutes dobumā (Strefen Direct 8,75 mg aerosols izsmidzināšanai mutes dobumā) un pastilām (Strepflam 8,75 mg pastilas), kam pastāv nozīmīgākas sastāva atšķirības. Turklāt publicētajos pierādījumos tiek uzsvērts, ka pilnīgi atšķirīgie flurbiprofēna sastāvi (t.i., pastilas, granulas un aerosols), ko lieto mutes dobumā, uzrādīja bioekvivalenci. Ja starp šādiem atšķirīgiem sastāviem ir noteikta bioekvivalence, nenozīmīgās atšķirības pašreizējā gadījumā neietekmēs testa zāļu farmakokinētisko un klīnisko profilu. CHMP pieņēma šo pamatojumu.

Attiecībā uz atšķirīgo koncentrāciju (17,16 mg/ml salīdzinājumā ar 16,20 mg/ml) tika norādīts, ka dažādiem izsmidzināmiem apjomiem (0,17 ml salīdzinājumā ar 0,18 ml) saņemtā deva rezultātā ir vienāda. Paredzams, ka šo nenozīmīgo koncentrācijas atšķirību (5,93%) vēl vairāk samazinās mutē esošās siekalas. Papildus visam iepriekš minētajam flurbiprofēns ir ļoti caurlaidīgs un pasīvi absorbēts ārstēšanas līdzeklis, kuru caurlaidību nemaina koncentrācijas atšķirības. Tāpēc šī koncentrācijas atšķirība tiek uzskatīta par nenozīmīgu un klīniski mazsvarīgu, ņemot vērā, ka rezultātā lokāli tiek saņemta tāda pati deva.

CHMP arī uzskatīja, ka nav bažu par ciklodekstrīnu atšķirīgo daudzumu. Pirmkārt, no drošuma viedokļa ir vēlams mazāks ciklodekstrīnu daudzums. Otrkārt, flurbiprofēns tiek mēreni saistīts ar ciklodekstrīniem, un aktīvās vielas izdalīšana ir tūlītēja, tiklīdz tā nonāk saskarē ar mutes dobuma gļotādu. Literatūras datos (Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) ir uzrādīts, ka flurbiprofēna atšķirīgais sastāvs (aerosols un pastilas) uzrādīja salīdzināmus iedarbīguma un drošuma profilus, neraugoties uz ciklodekstrīnu trūkumu pastilās, un tas tika ņemts vērā.

Vienas no garšām noņemšana no sastāva tika apspriesta kā faktors, kas varētu potenciāli ietekmēt siekalu sekrēciju, radot nevienādu lokālo iedarbību. CHMP uzskatīja, ka piparmētras garšas noņemšana tiek uzskatīta par klīniski nenozīmīgu šajā konkrētajā gadījumā. Siekalu sekrēcija būtiski neietekmē mutes dobuma aerosola *in-vivo* iedarbību, jo vairums izsmidzinātā apjoma tiek norīts rīšanas refleksa rezultātā, ko izraisa izsmidzināšanas ietekme rīklē, tāpēc siekalu sekrēcija nepagūst iedarboties. Līdz

ar to radīto siekalu apjoma atšķirības hipotētiskā scenārijā neietekmē aktīvās vielas absorbēto daudzumu.

Novērtējums tika veikts, ņemot vērā, ka šis ir hibrīda pieteikums saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu. Atšķirības no atsaucēs zālēm ir iespējamas, kamēr ir pierādīts, ka šādas atšķirības neietekmē terapeitisko ekvivalenci starp atsaucēs un testa zālēm. CHMP uzskatīja, ka norādītās atšķirības starp atsaucēs un testa zālēm ir niecīgas un pieteikuma iesniedzējs ir pietiekami pierādījis, kāpēc šīs atšķirības neietekmē zāļu lokālo iedarbīgumu, drošumu un sistēmisko absorbciju.

Apstiprinot, ka novirzes no Pamatnostādnēm par ekvivalences pētījumiem, kuros demonstrē terapeitisko ekvivalenci lokāli lietotām lokālas iedarbības zālēm kuņģa-zarnu traktā (CPMP/EWP/239/95 1. pārsk. izd.) varētu tikt pieņemtas, ja tās ir atbilstoši pamatotas, un pārskatot pieteikuma iesniedzēja iesniegtos visus datus un atbildes, CHMP uzskatīja, ka atteikšanās no klīniskajiem pētījumiem, lai pierādītu terapeitisko ekvivalenci, ir atbilstoši pamatota.

Pieteikto zāļu riska un ieguvumu attiecība tiek uzskatīta par pozitīvu.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu izskatīja pārvērtēšanas pieprasījumu;
- Komiteja izvērtēja visus pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus saistībā ar paustajiem iebildumiem par potenciāli nopietniem draudiem sabiedrības veselībai un CHMP uzdotos jautājumus;
- Komiteja izskatīja ziņotāja un līdzziņotāja novērtējuma ziņojumu;
- Komiteja uzskatīja, ka iesniegtie *in-vitro* pētījumu un bibliogrāfiskie dati pierāda pietiekamu zāļu drošumu un iedarbīgumu.

Tāpēc komiteja uzskata Flurbiprofen Geiser 8,75 mg aerosolu izsmidzināšanai mutes dobumā, šķīduma un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecību par pozitīvu un attiecīgi iesaka piešķirt reģistrācijas apliecību(-as) CHMP atzinuma I pielikumā minētajām zālēm. Zāļu informācija paliek tāda pati kā galīgajā versijā, par kuru vienojās Koordinācijas grupas procedūras laikā, kā minēts CHMP atzinuma III pielikumā.