

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Настоящото сезиране се отнася до заявление за разрешаване за употреба по децентрализираната процедура за Micrazum 10 000 и 25 000 Ph. Eur. единици, стомашно-устойчиви капсули. Правното основание е член 10, буква а) от Директива 2001/83/ЕО, според който добре установената медицинска употреба на активното вещество Micrazum се счита за доказана, с призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност, а заявлението за разрешение за употреба може да се базира на резултатите от научната литература.

Micrazum 10 000 и 25 000 Ph. Eur. единици са стомашно-устойчиви микро пелети от ензими на свински панкреас в капсули, които действат локално в стомашно-чревния тракт и не е необходима системна абсорбция за тяхното действие.

Предложеното показание е заместителна терапия за лечение на екзокринна панкреасна недостатъчност, причинена от муковисцидоза (кистозна фиброза) или други заболявания на панкреаса (хроничен панкреатит след панкреатектомия, рак на панкреаса) при възрастни, юноши и деца. Основната цел на лечението с панкреасни екстракти е контролът на нарушеното храносмилане.

Основното несъгласие между референтната държава членка и различните заинтересовани държави членки (CMS) се отнася до достатъчността на данните за *in vitro* разтваряне, за да се установи връзка, доказваща сходството на заявените продукти и на продукта, описан в посочената литература, в подкрепа на ефикасността и безопасността на продукта в случая на настоящата заявка за добре установена употреба (WEU), която се отнася до стомашно-устойчива лекарствена форма. Това отчасти се основава на различното разбиране на степента на приложимост на Насоките относно проучванията за еквивалентност за доказване на терапевтичната еквивалентност за локално прилагани продукти с локално действие (LALA) в стомашно-чревния тракт (CHMP/EWP/239/95 Rev.1, Corr.1).

Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

Предложената лекарствена форма съдържа основни помощни вещества, които не оказват влияние върху локалната експозиция, както е случаят и с продуктите, използвани в посочените проучвания в литературата. Помощните вещества със стомашно-устойчиво покритие, съдържащи се в Micrazum, са сравними с тези в повечето продукти, посочени в представената литература. Освен това сравнението между разрешените лекарствени продукти с панкреасни ензими, представени в научната литература, показва, че въпреки разликите в размерите и съдържанието на капсулата, всички изглежда имат призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност.

Данните за разтваряне *in vitro*, приложими за стомашно-устойчиви пелети, показват, че за Micrazum, както за Creon (един от продуктите, посочени в научната литература), активното вещество не се освобождава при $pH < 4,5$, като по този начин се предотвратява разграждането на ензимите преди предвиденото място на действие. Освен това е показано сравнимо разтваряне между Micrazum и Creon при pH 6 и 6,8 (след 2-часова премедикация при pH 1,2), като нивата на pH са съответстващи на мястото на действие. Тези данни за *in vitro* разтваряне показват, че активното вещество ще бъде освободено при локално стомашно-чревно pH на мястото на действие (т.е. в дванадесетопръстника, където ензимите навлизат в стомашно-чревния тракт при физиологични обстоятелства) и не са счетени за необходими допълнителни изследвания за разтваряне при други нива на pH .

CHMP признава, че механизмът на действие на продуктите на панкреасните ензими (PEP) се основава на ензимното разграждане на хранителните компоненти и че условията на pH могат да бъдат променени при пациенти с панкреатична недостатъчност. Въпреки това CHMP счита, че измерването на липолитичната активност след разтваряне, при различни pH от значение за тази лекарствена форма с ентерично покритие, както и определянето на липолитичната, амилолитичната и протеолитичната активност при определено pH се считат за валиден *in vitro* тест в подкрепа на освобождаването и активността на мястото на действие.

В заключение CHMP счита, че предоставените данни, включително публикуваната научна литература и проучванията *in vitro*, са достатъчни в този случай, за да се докаже освобождаването и действието на активното вещество локално в стомашно-чревния тракт, както е предвидено, и следователно съпоставима ефикасност и безопасност. Поради това, като се има предвид и широкият терапевтичен прозорец на PEP, CHMP счита, че не е необходимо допълнително изпитване *in vivo* в конкретния случай на това биологично активно вещество с локално действие.

CHMP е на мнение, че данните, подадени от заявителя, са достатъчни в този конкретен случай, за да се установи връзката между продукта, за който е подадено заявлението, и лекарствения продукт, описан в литературата, и заключи, че продуктите могат да се считат за сходни въпреки съществуващите разлики, като по този начин отговарят на изискванията за заявление за добре установена употреба.

CHMP заключи, че ползите от Micrazym са по-големи от рисковете, и препоръча да се издаде разрешение за употреба за Micrazym 10 000 и 25 000 Ph. Eur. единици стомашно-устойчиви микро пелети в капсули във всички заинтересовани държави членки.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО.
- Комитетът разгледа съвкупността от предоставените от заявителя данни, включително публикуваната литература и данните за разтворимостта *in vitro*, във връзка с повдигнатите възражения като потенциален сериозен риск за общественото здраве.
- Комитетът счита, че предоставените данни, включително данните за *in vitro* разтваряне, са достатъчни, за да се докаже освобождаването и действието на активното вещество локално в стомашно-чревния тракт, както е предвидено.
- В конкретния случай на това заявление за добре установена употреба Комитетът счита, че представените данни установяват връзка между Micrazym и продукта, описан в научната литература, и следователно показват тяхното сходство.

Вследствие на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Micrazym и свързаните с него имена е благоприятно и поради това препоръчва да се издаде(ат) разрешение(я) за употреба за лекарствените продукти, посочени в Приложение I към становището на CHMP. Информацията за продукта се запазва съгласно окончателната версия, одобрена по време на процедурата на координационната група, както е посочено в Приложение III към становището на CHMP.