

ПРИЛОЖЕНИЕ II
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ОТКАЗ

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА MYDERISON

Толперизон е централно действащ мускулен релаксант, показан при спастичност на скелетните мускули. Оригиналният лекарствен продукт е Mydeton и е разработен от Gedeon Richter, Ltd.

Настоящата процедура се отнася до библиографско заявление за филмирани таблетки толперизон, с референтна държава-членка в процедурата за взаимно признаване Унгария. Притежателят на разрешението за употреба, Meditor Pharmaceutical Co. Ltd., кандидатства за разрешения за употреба на Myderison в Чешката република, Литва, Полша, Румъния и Словакия.

Заявлението за разрешение за употреба на Myderison е подадено в рамките на правото на WEU (добре установена употреба).

Чешката република, Литва и Словакия повдигат въпроса за потенциални сериозни рискове за общественото здраве.

СНМР изпраща списък от въпроси и нерешени проблеми към притежателя на разрешението за употреба, за да изясни безпокойствата си относно: ефикасността (включително терапевтичните показания и оптималната дневна доза), безопасността (лекарствените взаимодействия), кинетичните свойства и продължителността на употреба на толперизон.

За допълнително доказателство за точността на предадените данни притежателят на разрешението за употреба се позовава на КХП на оригиналния продукт (Mydeton). Публикациите са групирани в три глави според показанията:

- а) повишен тонус и спастичност на скелетните мускули поради органични неврологични нарушения.
- б) мускулна хипертония и мускулни спазми, съпътстващи заболявания на локомоторния апарат.
- в) рехабилитация след ортопедични и травматологични операции.

Въпрос 1 – От ПРУ се иска да демонстрира ефикасността и безопасността при посочените показания.

ПРУ представя шест резюмета на избрани публикации, за да потвърди посочените показания *повишен тонус и спастичност на скелетните мускули поради органични неврологични нарушения*. От тези 6 публикации само една (Stamenova et al. 2005) е публикувана в международно рецензирано от специалисти списание. Изпитването е плацебо контролирано, рандомизирано, двойно сляпо проучване с титриране на дозата с високо качество. Статията има научна стойност и изглежда, че подкрепя ефикасността на толперизон за намаляване на спастичността на скелетната мускулатура, дължаща се на пост-церебрален инсулт. Въпреки това по-голямата част от пациентите в проучването приемат толперизон в по-висока от препоръчаната в КХП на оригиналния продукт доза. Другите публикации се отнасят само до наблюдателни проучвания, доклади от конгреси или резюмета (публикувани в Унгария), които имат ограничена научна стойност.

В допълнение, за да подкрепи посочените показания, ПРУ изпраща няколко публикации за оригиналния продукт. ПРУ представя 15 резюмета за показанието *„мускулна хипертония и мускулни спазми, съпътстващи заболявания на локомоторния апарат“*. От тези 15 публикации само една (Pratzel et al 1996) е публикувана в международно рецензирано от специалисти списание, което има приемливи стандарти и научна стойност (двойно сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано).

В това изпитване се доказва, че толперизон в доза 300 mg дневно е значително по-добър от плацебо при лечението на болезнени рефлекторни мускулни спазми, при пациенти със заболявания на

гръбначния стълб или проксималните стави. Въпреки това липсва значителна разлика в способността за движение на пациентите, лекувани с толперизон или с плацебо.

Шест от останалите публикации докладват за резултати от сравнителни, но отворени проучвания, а толперизон е използван като добавка към много комплексно (лекарствено и физикално) комбинирано лечение. Другите публикации съдържат резултати от различни наблюдателни проучвания, доклади от конгреси и изследвания (публикувани в Унгария).

Третото показание на Mydeton, *рехабилитация след ортопедични и травматологични операции*, е подкрепено само от две наблюдателни проучвания. Научната стойност на тези публикации е доста ограничена.

Показателите за безопасност на толперизон не са анализирани в детайли от ПРУ. Информация за безопасността на толперизон може да бъде събрана от публикации, представени с цел да подкрепят приложението на толперизон за избраните показания, споменати по-горе. Тези данни показват, че толперизон се понася добре при клинично приложение и нежеланите реакции (обща слабост, умора и замаяност), наблюдавани в тези клинични изпитвания, обикновено са били леки или умерени и не са налагали прекратяване на лечението.

Публикувани са също така тринадесет случая на по-сериозни нежелани реакции (алергични реакции/свръхчувствителност); детайлният анализ на показателите за безопасност на толперизон, включително тези сериозни реакции, липсват в изпратената документация. Не са предоставени данни за епидемиологични проучвания на безопасността на толперизон.

Въз основа на представените данни, не може да се пренебрегне фактът, че толперизон вероятно представлява ефективно и сравнително безопасно средство за лечение на спастичност и болезнени рефлексорни спазми, дължащи се на органично неврологично увреждане или съпътстващи заболявания на локомоторния апарат, но лошото качество на клиничните изпитвания и на представянето на данните прави трудно издаването на обща препоръка за подходящото приложение на толперизон за показанията, посочени от ПРУ.

СНМР е на мнение, че представената от ПРУ документация не е достатъчна, за да се докаже ефикасността и безопасността на толперизон.

Въпрос 2 – От ПРУ се иска да представи достатъчно информация относно фармакокинетиката на толперизон хидрохлорид и коментар относно приложимостта на представените библиографски данни, които засягат продукт, различен от Myderison.

ПРУ представя нов доклад от проучване, MDTP-T20091B, фармакокинетично проучване, спонсорирано от Meditor и извършено с участието на 48 здрави доброволци. Според ПРУ това проучване потвърждава фармакокинетичните параметри от приложените публикации.

Фармакокинетичните параметри се сравняват с новия продукт, въпреки че резултатите от фармакокинетичното проучване не са включени.

Като се има предвид броят на формулировките на толперизон на пазара, СНМР изисква ПРУ да даде допълнителни подробности относно разликата в бионаличността на толперизон при различните процедури на производство. ПРУ заявява, след оценка на собствените данни за фармакокинетиката, че *в приложените библиографски данни не се наблюдава значителна разлика между сходните продукти, съдържащи толперизон*.

ПРУ твърди, че променливостта във фармакокинетиката се дължи на полиморфизма на ензимите, метаболизиращи лекарството, без да предостави достоверни данни за твърдението. Трябва да се отнасяме с голямо внимание към разликите във фармакокинетиката, тъй като влиянието върху потенциалната ефикасност и безопасността е голямо.

В заключение, няма данни за връзката фармакокинетика/фармакодинамика, няма потвърждение на значителна ефикасност и безопасност при такава променлива фармакокинетика, а също така дозите не са правилно определени. Клиничната връзка между индивидуалната променливост на фармакокинетиката на лекарството и потенциалното въздействие на CYP2D6 полиморфизма е неизвестна.

В заключение, СНМР е на мнение, че отговорът на ПРУ е недостатъчен, за да се получи достатъчно информация относно фармакокинетичните характеристики на Myderison.

Въпрос 3 – От ПРУ се иска да представи данни от научна литература, обосноваващи препоръчаната доза в предложената кратка характеристика на продукта.

Повечето клинични проучвания на толперизон са проведени в дозовия диапазон 150-450 mg/дневно. Сходен диапазон се препоръчва в информацията за продукта в повечето страни. ПРУ не възнамерява да претендира за различен дозов диапазон или различна оптимална доза. ПРУ оспорва факта, че не е проведено специално съставено доза-отговор/доза-титриране проучване на толперизон. Все пак, едно от проучванията, проведено от Stamonova et al (2005), е за дозов диапазон и титриране на дозата.

Не е установена връзка доза-отговор; ПРУ използва КХП на Mydeton, DRUGDEX и други неуточнени продукти, като главен изходен документ, за да потвърди оптималната дозировка на Myderison.

ПРУ набляга на индивидуалните различия в бионаличността и Смах на лекарството, които варират след перорално лечение с толперизон. При това, пероралната доза може да се нуждае от индивидуализиране, в рамките на препоръчания дозов диапазон 150-450 mg/дневно, според клиничните нужди.

ПРУ предлага 3 пъти по-висока доза от посочената в одобрената в Германия информация за новия продукт.

СНМР признава, че в публично достъпните източници липсват надеждни проучвания за определяне на дозата, но не счита за достатъчни доказателствата, за да подкрепи посочената препоръчителна дневна доза.

Въпрос 4 – От ПРУ се иска да предостави информация от научна литература относно лекарствените взаимодействия и по-специално с лекарства, метаболизирани от ензимната система CYP2D6.

ПРУ признава, че не са проведени официални или специфични проучвания на толперизон относно лекарствените взаимодействия и са достъпни само ограничени клинични данни от няколко публикации.

Толперизон се метаболизира от цитохром P450 системата и по-точно от CYP2D6. Това означава, че всички лекарства, чиито метаболизъм зависи от активността на тази система, могат евентуално да взаимодействат с толперизон или обратно. СНМР отбелязва, че не са проведени официални или специфични проучвания за лекарствените взаимодействия. ПРУ представя само списък от лекарства, използвани в комбинация или паралелно с толперизон и заявява, че не са докладвани никакви нежелани взаимодействия с толперизон в клиничните изпитвания. Според публикуваните данни, толперизон може да се приема едновременно със: седативи, хипнотици и нестероидни противовъзпалителни лекарства без свързани или нежелани лекарствени взаимодействия.

СНМР отбелязва, че този отговор на ПРУ се отнася към *in vitro* проучвания на ензими, които участват в метаболизма на толперизон. Относно метаболитния профил на толперизон, *in vitro* данните, които се обсъждат в отговор, не заместват проучванията за *in vivo* взаимодействията и не позволяват да се направи заключение относно възможни фармакокинетични или фармакодинамични лекарствени взаимодействия.

Предвид посоченото, СНМР счита, че липсва информация, която да оправдае предложението от точка 4.5 на КХП и затова не може да се стигне до заключение по този въпрос.

Въпрос 5 – От ПРУ се иска да представи количествените аспекти на веществото в рамките на Общността.

ПРУ представя в отговора си измерението на приложението на толперизон в някои европейски страни. Източниците не са потвърдени и не са включени всички данни на ПРУ, както и данните, свързани с различни генерични продукти.

СНМР счита, че не е ясно дали толперизон е регистриран в други страни от ЕС или само в страните, споменати от ПРУ.

СНМР отбелязва, че предоставените данни относно измерението на приложението на толперизон в Европа са недостатъчни.

Оценка на съотношението полза/риск

В отговора на списъка с въпроси на СНМР, ПРУ не се стреми да представи пълен текст от научни статии за оценка. ПРУ решава да предаде група резюмета с различни свързани научни дискусии. Не е отговорено задоволително на нито един от въпросите на СНМР.

Въз основа на данните, представени от ПРУ, СНМР заключава, че съотношението полза/риск при клиничното приложение на толперизон е отрицателно.

СНМР запазва своето безпокойство относно: ефикасността (терапевтичните показания и оптималната дневна доза), безопасността (лекарствените взаимодействия), кинетичните свойства и продължителността на приложение на толперизон.

СНМР е на мнение, че отговорите на ПРУ на поставените въпроси са недостатъчни, за да подкрепят WEU заявлението за Myderison.

ОСНОВАНИЯ ЗА ОТКАЗ

СНМР счита, че изискването за „добре установена употреба” по член 10, буква а) от Директива 2001/83/ЕО за Myderison, не е доказано.

Като се има предвид, че

- представената документация не е достатъчна, за да обхване всички аспекти на ефикасността и безопасността на толперизон, по-специално посочените терапевтични показания и дозировка.
- ПРУ не изяснява приложимостта на представените фармакокинетични данни, отнасящи се до продукт, различен от Myderison.
- липсва информация за лекарствените взаимодействия
- ПРУ не доказва категорично, че толперизон е широкоизползван.

СНМР препоръчва да бъде отказано издаването на разрешение за употреба в заинтересованите държави-членки и отмяна на разрешението за употреба за Myderison, с което продуктът понастоящем е разрешен.