

Příloha I
Seznam léčivých přípravků a velikostí balení

Členský stát EU/EEA	Žadatel	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym 10 000 Einheiten magensaftresistente Hartkapseln	10 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Rakousko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym 25 000 Einheiten magensaftresistente Hartkapseln	25 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Belgie	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Ankreta 10 000 unités gélules gastrorésistantes	10 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Belgie	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Ankreta 25 000 unités gélules gastrorésistantes	25 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Kypr	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym 10 000 Μονάδες γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά	10 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Kypr	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym 25 000 Μονάδες γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά	25 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Česká republika	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Mekrazym	10 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Česká republika	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Mekrazym	25 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Dánsko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym 10 000 Enheder hårde enterokapsler	10 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání

Členský stát EU/EEA	Žadatel	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Dánsko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym 25 000 Enheder hårde enterokapsler	25 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Finsko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym 10 000 Yksikköä enterokapseli, kova	10 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Finsko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym 25 000 Yksikköä enterokapseli, kova	25 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Německo	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Pankreatin Klinge 10 000 Einheiten magensaftresistente Hartkapseln	10 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Německo	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Pankreatin Klinge 25 000 Einheiten magensaftresistente Hartkapseln	25 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Irsko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym, 10 000 Units gastro- resistant capsules, hard	10 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Irsko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym, 25 000 Units gastro- resistant capsules, hard	25 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Lucembursko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Ankreta 10 000 unités gélules gastrorésistantes	10 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Lucembursko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Ankreta 25 000 unités gélules gastrorésistantes	25 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání

Členský stát EU/EEA	Žadatel	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Nizozemí	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym, 10 000 Ph. Eur. Units, maagsapresistente capsules, hard	10 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Nizozemí	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym, 25 000 Ph. Eur. Units, maagsapresistente capsules, hard	25 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Norsko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym	10 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Norsko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym	25 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Slovensko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym 10 000 jednotiek tvrdé gastrorezistentné kapsuly	10 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Slovensko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Micrazym 25 000 jednotiek tvrdé gastrorezistentné kapsuly	25 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Španělsko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Mekrazym 10 000 U cápsulas duras gastrorresistentes	10 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Španělsko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Mekrazym 25 000 U cápsulas duras gastrorresistentes	25 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání
Švédsko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Alimentease	10 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání

Členský stát EU/EEA	Žadatel	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Švédsko	AVVA Pharmaceuticals Ltd. 23A Spyrou Kyprianou, 4001, Limassol, Cyprus	Alimentease	25 000 Ph. Eur. units	enterosolventní tvrdé tobolky	Perorální podání

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Toto přezkoumání se týká žádosti o registraci decentralizovaným postupem pro přípravek Micrazym 10 000 a 25 000 jednotek dle Ph. Eur., enterosolventní tobolky. Právním základem je článek 10a směrnice 2001/83/ES, podle něhož, vzhledem k tomu, že dobře zavedené léčebné použití léčivé látky přípravku Micrazym bylo považováno za prokázané, s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti, může být žádost o registraci založena na výsledcích z vědecké literatury.

Micrazym 10 000 a 25 000 jednotek dle Ph. Eur. jsou enterosolventní mikropelety pankreatických enzymů prasat v tobolkách, které působí lokálně v gastrointestinálním traktu a k jejich účinku není nutná systémová absorpce.

Navrhovanou indikací je substituční léčba při léčbě exokrinní pankreatické insuficience způsobené mukoviscidózou (cystická fibróza) nebo jinými onemocněními pankreatu (chronická pankreatitida, stav po pankreatektomii, karcinom pankreatu) u dospělých, dospívajících a dětí. Hlavním cílem léčby pankreatickými extrakty je kontrola maldigesce.

Hlavní neshoda mezi referenčními členskými státy a odlišnými dotčenými členskými státy se týkala dostatečnosti údajů o rozpouštění *in vitro* k vytvoření spojení prokazujícího podobnost přípravků, jichž se žádost týká, a přípravku popsáno v uvedené literatuře, aby se podpořila účinnost a bezpečnost přípravku v případě tohoto dobře zavedeného léčebného použití, které se týká enterosolventního přípravku. Částečně to vycházelo z rozdílného chápání míry použitelnosti Pokynů ke studiím ekvivalence pro prokázání terapeutické ekvivalence u lokálně aplikovaných a lokálně působících (LALA) přípravků v gastrointestinálním traktu (CHMP/EWP/239/95 Rev.1, Corr.1).

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Navrhované složení obsahuje základní pomocné látky, které nemají vliv na lokální expozici, jak je tomu i v případě přípravků použitých v uvedených studiích v literatuře. Enterosolventní potahové pomocné látky obsažené v přípravku Micrazym jsou srovnatelné s těmi, které jsou obsaženy ve většině přípravků uvedených v předložené literatuře. Srovnání registrovaných léčivých přípravků s pankreatickými enzymy uvedených ve vědecké literatuře navíc ukázalo, že navzdory rozdílům ve velikosti a obsahu tobolek se zdá, že všechny vykazují uznanou účinnost a přijatelnou úroveň bezpečnosti.

Údaje o rozpouštění *in vitro* použitelné pro enterosolventní pelety prokázaly, že v případě přípravku Micrazym, stejně jako v případě přípravku Creon (jeden z produktů uvedených ve vědecké literatuře), se léčivá látka neuvolňuje při pH <4,5, čímž se zabraňuje degradaci enzymů před zamýšleným místem působení. Dále bylo prokázáno srovnatelné rozpouštění přípravků Micrazym a Creon při pH 6 a 6,8 (po dvouhodinové předběžné úpravě při pH 1,2), což jsou hodnoty pH odpovídající místu působení. Tyto údaje o rozpouštění *in vitro* ukazují, že léčivá látka se bude uvolňovat při lokálním gastrointestinálním pH, kde je místo působení (tj. v duodenu, kde enzymy vstupují do gastrointestinálního traktu za fyziologických okolností), a další testy rozpouštění při jiných hodnotách pH nebyly považovány za nezbytné.

Výbor CHMP uznal, že mechanismus účinku přípravků s pankreatickými enzymy (PEP) je založen na enzymatickém trávení složek potravy a že u pacientů s pankreatickou insuficiencí mohou být podmínky pH změněny. Výbor CHMP se však domníval, že měření lipolytické aktivity po rozpuštění při různých pH relevantních pro toto složení s enterosolventním potahem a stanovení lipolytické, amylolytické a proteolytické aktivity při definovaném pH se považuje za platný test *in vitro*, který podporuje uvolňování a aktivitu v místě působení.

Závěrem výbor CHMP shledal, že předložené údaje, včetně publikované vědecké literatury a studií *in vitro*, jsou v tomto případě dostatečné k prokázání uvolňování a působení léčivé látky lokálně v gastrointestinálním traktu, jak je zamýšleno, a tedy srovnatelné účinnosti a bezpečnosti. Vzhledem k širokému terapeutickému rozmezí PEP proto výbor CHMP usoudil, že v konkrétním případě této lokálně působící biologické léčivé látky není třeba provádět další testování *in vivo*.

Výbor CHMP byl toho názoru, že údaje předložené žadatelem jsou v tomto konkrétním případě dostatečné k tomu, aby bylo možné stanovit spojení mezi přípravkem, kterého se žádost týká, a léčivým přípravkem popsáním v literatuře, a dospěl k závěru, že i přes existující rozdíly lze tyto přípravky považovat za podobné, čímž jsou splněny požadavky na dobře zavedené léčebné použití.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že přínosy přípravku Micrazym převažují nad jeho riziky, a doporučil udělit přípravku Micrazym 10 000 a 25 000 jednotek dle Ph. Eur. enterosolventních mikropellet v tobolkách registraci ve všech dotčených členských státech.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil veškeré údaje předložené žadatelem, včetně zveřejněné literatury a údajů o rozpouštění *in vitro*, v souvislosti se vznesenými námitkami týkajícími se potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví,
- výbor usoudil, že poskytnuté údaje včetně údajů o rozpouštění *in vitro* jsou dostatečné k prokázání uvolňování a místního působení léčivé látky v gastrointestinálním traktu, jak je zamýšleno,
- v konkrétním případě tohoto dobře zavedeného použití byl výbor toho názoru, že předložené údaje tvoří spojení mezi přípravkem Micrazym a přípravkem popsáním ve vědecké literatuře, a proto prokazují jejich podobnost.

Výbor se proto domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Micrazym a souvisejících názvů je příznivý, a proto doporučuje udělit rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I stanoviska výboru CHMP. Informace o přípravku jsou nadále v souladu s konečnou verzí odsouhlasenou v průběhu postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III stanoviska výboru CHMP.