

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos del dictamen favorable

Conclusiones científicas

El principio activo de Merisone, clorhidrato de tolperisona, es un relajante muscular de acción central indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad posterior a un accidente cerebrovascular en adultos. La solicitud de autorización de comercialización (SAC) para Merisone se presentó de conformidad con el artículo 10(1) de la Directiva 2001/83/CE (es decir, una solicitud genérica), *en relación con* el medicamento de referencia Mydeton (Gedeon Richter Plc).

El solicitante destacó que, cuando se realizaron los estudios de bioequivalencia, en el resumen de las características del producto (RCP) del medicamento de referencia no se hacía ninguna recomendación con respecto a la ingestión de alimentos y no se mencionaba que el efecto de los alimentos fuera significativo. Sin embargo, con posterioridad se demostró que el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad de tolperisona es significativo, lo cual quedó reflejado en consecuencia en el RCP del medicamento de referencia en el momento de la presentación de la SAC sujeta a este arbitraje¹. La información que se incluyó en el RCP de tolperisona se basó en dos estudios bien diseñados, realizados con distintas formulaciones en comprimidos, en los cuales se puso de manifiesto que, comparado con la administración en ayunas, los alimentos ricos en grasas aumentaban la biodisponibilidad de tolperisona aproximadamente en un 100 %.

El Estado miembro concernido que planteó la objeción opinaba que no tiene por qué ser cierto que el efecto de los alimentos observado para los dos productos a los que se hace referencia más arriba sea similar para esta formulación genérica, ya que no se ha demostrado que el efecto de los alimentos sea una característica del principio activo y no un factor relacionado con la formulación. Además, se argumentó que subsistía una profunda preocupación sobre si los productos analizados en este caso (que se recomendaba tomar junto con alimentos) serían bioequivalentes en condiciones posprandiales, dado que los resultados de los estudios de bioequivalencia en ayunas se encontraban en el límite de la normalidad. En consecuencia, el Estado que planteó la objeción opinaba que las dos bioequivalencias presentadas para los comprimidos de 50 mg y 150 mg de tolperisona en ayunas no eran suficientes, y que debía demostrarse la bioequivalencia posprandial.

Durante el procedimiento de arbitraje del CMDh² que siguió al procedimiento de reconocimiento mutuo, no pudo alcanzarse un consenso porque el Estado que planteó la objeción la mantuvo, al considerar que existía un grave riesgo de salud pública. El CMDh, por tanto, remitió el asunto al CHMP por medio de un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29(4).

Dado que en el RCP del medicamento de referencia no se hacía ninguna recomendación con respecto a la ingestión de alimentos y no se mencionaba ningún efecto de los alimentos, la SAC presentada para Merisone incluyó dos estudios de bioequivalencia realizados con tolperisona, comprimidos recubiertos, de 50 mg y 150 mg, tomados en ayunas; en cada uno de los estudios participaron 52 voluntarios sanos. En el estudio con los comprimidos de 150 mg, se demostró la bioequivalencia para los dos parámetros farmacocinéticos principales, es decir, AUC y $C_{m\acute{a}x}$, ya que los IC del 90 % se encontraban dentro de los límites exigidos (del 80 % al 125 %). En el estudio con los comprimidos de 50 mg, no se demostró la bioequivalencia, ya que la $C_{m\acute{a}x}$ superaba el límite superior (es decir, el 125,49 %).

Aunque el Estado miembro concernido que planteó la objeción consideraba que los resultados de los estudios de bioequivalencia se encontraban en el límite de la normalidad, el solicitante argumentó que el segundo estudio de bioequivalencia era un estudio de diseño repetido en el que se demostraba que tolperisona es un fármaco muy variable (la variabilidad intraindividual de la $C_{m\acute{a}x}$ del medicamento de

¹ Según los resultados de un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 sobre los medicamentos que contienen tolperisona, para los cuales se adoptó una decisión de la Comisión en enero de 2013.

² Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Humanos

referencia fue del 46,99 %). Puesto que el coeficiente de variación intraindividual supera el 30 %, el solicitante consideraba que, de acuerdo con las directrices actuales de bioequivalencia, podrían haberse utilizado unos límites más amplios para demostrar la bioequivalencia, los cuales deberían haber sido, en este caso, de entre 71,25 % – 140,35 %.

Por tanto, basándose en los estudios de bioequivalencia presentados, los miembros del CHMP estuvieron de acuerdo en que los comprimidos de Merisone de 50 mg y 150 mg son bioequivalente al medicamento de referencia Mydeton en comprimidos de 50 mg y 150 mg (Gedeon Richter Plc) cuando se administra en ayunas.

El CHMP señaló también que los excipientes manitol y betaína encontrados en el medicamento objeto de este arbitraje, pero no en el de referencia, no tienen efectos sobre la bioequivalencia de estos productos cuando se administran en ayunas.

Teniendo en cuenta que el TAC ha presentado datos que demuestran que tolperisona es un principio activo altamente soluble y altamente permeable, ni la solubilidad ni la disolución se consideraron factores limitantes en términos de absorción *in vivo*. La mayoría de los miembros del CHMP estuvieron de acuerdo en que las diferencias de disolución *in vivo* entre ambas formulaciones pueden ser menos aparentes y más difíciles de observar en condiciones posprandiales, ya que el tiempo de vaciado gástrico es mayor en dichas condiciones que en ayunas. Por tanto, se consideró que los estudios de bioequivalencia en ayunas es de esperar que sean más sensibles para detectar diferencias en la formulación.

El CHMP señaló que los excipientes manitol y betaína que se encuentran en el medicamento objeto de este arbitraje, pero no en el de referencia, no tienen efectos sobre la bioequivalencia de estos productos cuando se administran en ayunas. Puesto que el efecto de estos excipientes queda diluido en presencia de alimentos, se consideró improbable que excipientes como el manitol tengan mayor efecto en condiciones posprandiales que en ayunas, dado que la acción del manitol se basa en su efecto osmótico.

También se consultó al Grupo de trabajo de farmacocinética (PKWP) para recabar su opinión sobre si existe alguna lógica científica para que tolperisona (clasificado como un fármaco muy variable, ya que la variabilidad intraindividual de la C_{max} del medicamento de referencia fue del 46,99 %) pudiera tener la opción de mostrar bioequivalencia en cualquiera de las condiciones: ayunas o posprandial. Puesto que no hay pruebas de que el efecto de los alimentos dependa de la formulación, y dado que la formulación es convencional, algunos de los miembros del PKWP consideraron que, en este caso, era aceptable un estudio de bioequivalencia en ayunas. Otros miembros del PKWP opinaban que únicamente no hubiera sido necesario un estudio en condiciones posprandiales si se supiera que los efectos de los alimentos son solo hepáticos, lo cual, sin embargo, no se consideró suficientemente respaldado; y dado que el efecto de los alimentos sobre tolperisona se considera significativamente elevado, se debería haber realizado un estudio en condiciones posprandiales.

Teniendo en cuenta todas las pruebas y argumentos presentados, la mayor parte de los miembros del CHMP señalaron que se había demostrado la bioequivalencia en ayunas para tolperisona, que es altamente soluble y altamente permeable y muestra una elevada variabilidad interindividual. Puesto que no hay pruebas de que el efecto de los alimentos dependa de la formulación, la mayoría de los miembros del CHMP llegaron a la conclusión de que los estudios de bioequivalencia realizados en ayunas, que se considera el estado más sensible, aportarían pruebas suficientes para sacar conclusiones sobre la bioequivalencia tanto en ayunas como en condiciones posprandiales, en este caso en particular.

Fundamentos para un dictamen positivo

Considerando que:

- el Comité ha estudiado la notificación del arbitraje puesto en marcha por Hungría conforme al artículo 29(4) de la Directiva 2001/83/CE, cuando Alemania planteó objeciones al considerar que existía un grave riesgo para la salud pública;
- el Comité ha revisado las respuestas presentadas por el solicitante para abordar el problema surgido con respecto a la bioequivalencia entre Merisone y el medicamento de referencia;
- el Comité ha juzgado que los resultados de los estudios de bioequivalencia presentados demuestran que los comprimidos de Merisone 50 mg y 150 mg son bioequivalentes al medicamento de referencia Mydeton comprimidos de 50 mg y 150 mg cuando se administran en ayunas;
- el Comité ha llegado a la conclusión de que la mayoría de los estudios de bioequivalencia realizados en ayunas aportan pruebas suficientes para extraer conclusiones sobre la bioequivalencia también en condiciones posprandiales, puesto que el principio activo de Merisone es altamente soluble y altamente permeable y los principios farmacocinéticos y las pruebas experimentales fehacientes indican que el efecto de los alimentos sobre dicho principio activo es independiente de la formulación.

El CHMP recomienda que se otorgue la autorización de comercialización, para la que quedan como versiones finales el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto que se alcanzaron durante el procedimiento del grupo de coordinación, para Merisone y denominaciones asociadas (ver Anexo I).