

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru aviz pozitiv

Concluzii științifice

Substanța activă din Merisone este clorhidratul de tolperison, un miorelaxant cu acțiune la nivel central indicat în tratamentul simptomatic al spasticității post-accident vascular cerebral la adulți. Cererea de autorizare de punere pe piață pentru Merisone a fost depusă în temeiul articolului 10 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE (adică o cerere generică), în raport cu medicamentul de referință Mydeton (Gedeon Richter Plc).

Solicitantul a evidențiat faptul că, la momentul realizării studiilor de bioechivalență, rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru medicamentul de referință nu făcea nicio recomandare privind alimentele și nu menționa că efectul alimentelor era semnificativ. De curând s-a stabilit însă că efectul alimentelor asupra biodisponibilității tolperisonului este semnificativ, iar acest lucru era reflectat în mod corespunzător în RCP-ul medicamentului de referință la momentul depunerii cererii de autorizare de punere pe piață care face obiectul acestei sesizări ¹. Informațiile care au fost introduse în RCP-ul pentru tolperison s-au bazat pe două studii bine proiectate, realizate cu comprimate cu diferite formulări, care au demonstrat că alimentele bogate în lipide măresc biodisponibilitatea tolperisonului cu aproximativ 100 % în comparație cu starea de repaus alimentar.

Statul membru interesat care a ridicat obiecția a considerat că un efect al alimentelor similar cu cel demonstrat pentru cele două produse diferite menționate mai sus nu trebuie considerat valabil pentru această formulare generică, întrucât nu s-a dovedit că efectul alimentelor reprezintă o caracteristică a substanței active și nu un factor asociat formulării. În plus, s-a argumentat că se mențin motive serioase de îngrijorare cu privire la bioechivalența produsului testat în acest caz (pentru care se recomandă administrarea concomitentă cu alimente), în condiții postprandiale, dat fiind faptul că rezultatele studiilor de bioechivalență în condiții de repaus alimentar au fost la limită. Prin urmare, statul membru care a ridicat obiecția a considerat că cele două studii de bioechivalență prezentate, cu comprimate de 50 și 150 mg tolperison în condiții de repaus alimentar, nu au fost suficiente și că bioechivalența trebuie demonstrată în condiții postprandiale.

În cursul procedurii de sesizare a CMDh ², care a urmat după procedura recunoașterii reciproce, nu s-a putut obține un consens deoarece statul membru care a prezentat obiecția și-a menținut-o, considerând că reprezintă un risc grav potențial pentru sănătatea publică. Prin urmare, CMDh a înaintat chestiunea către CHMP prin intermediul unei proceduri de sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4).

Întrucât rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru medicamentul de referință nu a făcut nicio recomandare privind alimentele și nu a menționat niciun efect al alimentelor, cererea de autorizare de punere pe piață depusă pentru Merisone a inclus două studii de bioechivalență cu comprimate filmate de 50 și 150 mg tolperison, realizate în condiții de repaus alimentar, fiecare cuprinzând 52 de voluntari. Bioechivalența cu privire la parametrii farmacocinetici principali, și anume ASC și C_{max} , a fost demonstrată în studiul cu comprimatul de 150 mg, întrucât IÎ 90 % s-au situat în limitele impuse de 80-125 %. În studiul cu comprimatul de 50 mg, bioechivalența nu a fost demonstrată, întrucât limita superioară a C_{max} s-a situat în afara părții superioare a intervalului, și anume 125,49 %.

Cu toate că statul membru care a prezentat obiecția a considerat rezultatele studiilor de bioechivalență ca fiind la limită, solicitantul a argumentat că al doilea studiu de bioechivalență a reprodus proiectul studiului în care s-a dovedit că tolperisonul este un medicament cu variabilitate mare – variabilitatea intraindividuală a C_{max} pentru medicamentul de referință a fost de 46,99 %. Deoarece coeficientul de

¹ Ca urmare a rezultatelor unei proceduri de sesizare în temeiul articolului 31 privind medicamentele care conțin tolperison, pentru care a fost adoptată o decizie a Comisiei în ianuarie 2013.

² Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman

variație intraindividuală este mai mare de 30 %, solicitantul a considerat că, în conformitate cu ghidurile actuale privind bioechivalența, nu au putut fi utilizate limitele extinse pentru a demonstra bioechivalența, care în acest caz ar fi fost 71,25 %–140,35 %.

Prin urmare, pe baza rezultatelor studiilor de bioechivalență prezentate, membrii CHMP au fost de acord că, în condiții de repaus alimentar, comprimatele de 50 și 150 mg de Merisone sunt bioechivalente cu comprimatele de 50 și 150 mg ale medicamentului de referință Mydeton (Gedeon Richter Plc).

De asemenea, CHMP a remarcat că excipienții manitol și betaină, care se găsesc în produsul care face obiectul sesizării dar nu și în medicamentul de referință, nu au avut niciun efect asupra bioechivalenței acestor produse în condiții de repaus alimentar.

Având în vedere că deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date care au demonstrat că tolperisonul este o substanță activă foarte solubilă și foarte permeabilă, nici solubilitatea, nici disoluția nu au fost considerate un factor restrictiv în ceea ce privește absorbția *in vivo*. Majoritatea membrilor CHMP au fost de acord că este probabil ca diferențele între formulări privind disoluția *in vivo* să fie mai puțin vizibile și mai dificil de observat în condiții postprandiale, întrucât timpul de golire gastrică este mai mare în stare postprandială decât în condiții de repaus alimentar. Prin urmare, s-a considerat că este de așteptat ca studiile de bioechivalență în condiții de repaus alimentar să fie mai sensibile la detectarea diferențelor între formulări.

CHMP a remarcat că excipienții manitol și betaină, care se găsesc în produsul care face obiectul sesizării dar nu și în medicamentul de referință, nu au avut niciun efect asupra bioechivalenței acestor produse în condiții de repaus alimentar. Întrucât efectul acestor excipienți ar fi atenuat în prezența alimentelor, s-a considerat puțin probabil ca efectul excipienților de tipul manitolului să fie mai mare în condiții postprandiale față de condițiile de repaus alimentar, dat fiind că efectul manitolului se bazează pe efectul lui osmotic.

De asemenea, a fost consultat grupul de lucru pentru farmacocinetică pentru a afla opinia acestuia cu privire la existența sau nu a unei argumentări științifice conform căreia ar putea exista posibilitatea ca tolperisonul (clasificat drept medicament cu variabilitate mare, întrucât variabilitatea intraindividuală a C_{max} pentru medicamentul de referință a fost 46,99 %) să prezinte bioechivalență atât în condiții de repaus alimentar, cât și în condiții postprandiale. Întrucât nu există nicio dovadă că efectul alimentelor este dependent de formulare, iar formularea este convențională, unii membri ai grupului de lucru pentru farmacocinetică au considerat că, în acest caz, studiul de bioechivalență în condiții de repaus alimentar a fost acceptabil. Alți membri ai grupului de lucru pentru farmacocinetică au considerat că un studiu în condiții postprandiale nu ar fi fost necesar numai în cazul în care efectele alimentelor ar fi fost cunoscute a fi exclusiv de natură hepatică, ceea ce totuși a fost considerat ca fiind insuficient susținut, și întrucât efectul alimentelor pentru tolperison a fost considerat semnificativ, ar fi trebuit realizat un studiu în stare postprandială.

Ținând cont de toate dovezile și argumentele prezentate, CHMP a remarcat, în majoritate, că bioechivalența a fost demonstrată în condiții de repaus alimentar pentru tolperison, care este o substanță activă foarte solubilă și foarte permeabilă, și care a demonstrat o variabilitate intraindividuală mare. Întrucât nu există nicio dovadă că efectul alimentelor este dependent de formulare, CHMP a concluzionat, în majoritate, că studiile de bioechivalență realizate în stare de repaus alimentar, care se consideră starea cea mai sensibilă, ar furniza suficiente dovezi pentru a concluziona, în acest caz specific, cu privire la bioechivalență atât în stare de repaus alimentar, cât și în stare postprandială.

Motivele avizului favorabil

Întrucât:

- comitetul a analizat notificarea privind sesizarea inițiată de Ungaria în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, în cursul căreia Germania a ridicat obiecții care au fost considerate un potențial risc grav pentru sănătatea publică;
- comitetul a evaluat răspunsurile prezentate de solicitant în scopul abordării problemelor ridicate cu privire la bioechivalența Merisone în raport cu medicamentul de referință;
- comitetul a considerat că rezultatele studiilor de bioechivalență prezentate au demonstrat că, în condiții de repaus alimentar, comprimatele de 50 și 150 mg de Merisone au fost bioechivalente cu comprimatele de 50 și 150 mg ale medicamentului de referință Mydeton;
- prin urmare, comitetul a concluzionat, în majoritate, că studiile de bioechivalență realizate în stare de repaus alimentar au oferit suficiente dovezi pentru a concluziona și cu privire la bioechivalența în stare postprandială, întrucât Merisone conține o substanță activă foarte solubilă și foarte permeabilă, și că principiile farmacocinetice și dovezile experimentale convingătoare sugerează că efectul alimentelor asupra acestei substanțe active este independent de formulare.

CHMP a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul sunt în continuare în conformitate cu versiunile finale obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare pentru Merisone și denumirile asociate (vezi Anexa I).