

ANEXO I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagem, via de administração dos medicamentos e dos requerentes nos Estados-membros

Estado-Membro UE / EEE	Requerente	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Meditop Pharmaceutical Ltd., Ady Endre utca 1. H-2097 Pilisborosjenő, Hungary	Tolperison-neuraxpharm 50 mg Filmtabletten	50 mg	comprimido revestido por película	Oral
Alemanha	Meditop Pharmaceutical Ltd., Ady Endre utca 1. H-2097 Pilisborosjenő, Hungary	Tolperison-neuraxpharm 150 mg Filmtabletten	150 mg	comprimido revestido por película	Oral
Hungria	Meditop Pharmaceutical Ltd., Ady Endre utca 1. H-2097 Pilisborosjenő, Hungary	MERISONE	50 mg	comprimido revestido por película	Oral
Hungria	Meditop Pharmaceutical Ltd., Ady Endre utca 1. H-2097 Pilisborosjenő, Hungary	MERISONE	150 mg	comprimido revestido por película	Oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para o parecer positivo

Conclusões científicas

A substância ativa do Merisone é o cloridrato de tolperisona, que é um relaxante muscular de ação central indicado para o tratamento sintomático da espasticidade pós-AVC em adultos. O pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para o Merisone foi apresentado nos termos do n.º 1 do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE (ou seja, um pedido genérico), *relativamente* ao medicamento de referência Mydeton (Gedeon Richter Plc).

O requerente destacou que, no momento em que os estudos de bioequivalência foram realizados, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do medicamento de referência não fazia quaisquer recomendações sobre os alimentos e não mencionava que o efeito dos alimentos era significativo. No entanto, mais recentemente, o efeito dos alimentos na biodisponibilidade da tolperisona foi estabelecido como sendo significativo, o que se refletiu, em conformidade, no RCM do medicamento de referência no momento da apresentação do pedido de AIM referente a esta consulta¹. A informação que foi introduzida no RCM da tolperisona baseou-se em dois estudos bem concebidos realizados com diferentes formulações de comprimidos, que demonstraram que, em comparação com condições de jejum, os alimentos ricos em gordura aumentam a biodisponibilidade da tolperisona em cerca de 100 %.

O Estado-Membro Interessado (EMI) discordante considerava que uma extensão semelhante do efeito dos alimentos demonstrado para os dois medicamentos acima referidos não tem necessariamente de se aplicar a esta formulação genérica, uma vez que não foi provado que o efeito dos alimentos seja uma característica da substância ativa, e não um fator relacionado com a formulação. Além disso, foi alegado que se mantinham dúvidas graves quanto ao facto de o medicamento experimental neste caso (que deve ser tomado concomitantemente com alimentos) ser bioequivalente em condições de alimentação, uma vez que os resultados dos estudos de bioequivalência em condições de jejum foram limítrofes. Por conseguinte, o Estado-Membro discordante considerou que os dois estudos de bioequivalência apresentados com os comprimidos de tolperisona de 50 e 150 mg em condições de jejum não eram suficientes, e que a bioequivalência deveria ser demonstrada na presença de alimentos.

Durante o procedimento de consulta do CMDh² que se seguiu ao procedimento de reconhecimento mútuo (PRM), não foi possível chegar a um consenso, dado que o Estado-Membro discordante manteve a sua objeção, considerada como representando um potencial risco grave para a saúde pública. Por conseguinte, o CMDh remeteu a questão para o CHMP através de um procedimento de consulta, nos termos do n.º 4 do artigo 29.º.

Dado que o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do medicamento de referência não fazia quaisquer recomendações quanto aos alimentos e não mencionou um efeito dos alimentos, o pedido de AIM que foi submetido para o Merisone incluiu dois estudos de bioequivalência com comprimidos de tolperisona de 50 e 150 mg revestidos por película realizados em condições de jejum, cada um com 52 voluntários. A bioequivalência foi demonstrada no que diz respeito aos parâmetros farmacocinéticos principais, ou seja, a AUC e a C_{max}, no estudo com o comprimido de 150 mg, dado que os IC de 90 % se situaram dentro dos limites requeridos de 80-125 %. No estudo com o comprimido de 50 mg, a bioequivalência não foi demonstrada porque o limite superior da C_{max} se situou fora da faixa superior, isto é, 125,49 %.

¹ Na sequência dos resultados de um procedimento de consulta previsto no artigo 31.º relativo aos medicamentos contendo tolperisona, para o qual foi adotada uma decisão da Comissão em janeiro de 2013.

² Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - medicamentos para uso humano

Embora os resultados dos estudos de bioequivalência tenham sido considerados limítrofes pelo EMI discordante, o requerente argumentou que o segundo estudo de bioequivalência era um estudo de concepção idêntica, no qual se demonstrara que a tolperisona é um fármaco altamente variável - a variabilidade intraparticipantes da C_{max} do medicamento de referência foi de 46,99 %. Como o coeficiente de variação intraparticipantes é superior a 30 %, o requerente considerou que, de acordo com as normas orientadoras relativas à bioequivalência, os limites alargados poderiam ter sido utilizados para demonstrar a bioequivalência, neste caso, entre 71,25 % e 140,35 %.

Por conseguinte, com base nos resultados dos estudos de bioequivalência apresentados, os membros do CHMP concordaram que Merisone comprimidos 50 e 150 mg é bioequivalente ao medicamento de referência, Mydeton comprimidos 50 e 150 mg (Gedeon Richter Plc), em condições de jejum.

O CHMP também constatou que os excipientes manitol e betaína encontrados no medicamento sujeito à consulta, mas não no medicamento de referência, não tiveram qualquer efeito na bioequivalência destes medicamentos em condições de jejum.

Tendo em conta que o titular da AIM apresentou dados que demonstravam que a tolperisona é uma substância ativa altamente solúvel e altamente permeável, nem a solubilidade nem a dissolução foram consideradas um fator limitativo em termos de absorção *in vivo*. A maioria dos membros do CHMP concordou que as diferenças em termos de dissolução *in vivo* entre as formulações eram suscetíveis de serem menos visíveis e mais difíceis de observar em condições de alimentação, dado que o tempo de esvaziamento gástrico é mais longo no estado alimentado do que no estado de jejum. Por conseguinte, considerou-se que se prevê que os estudos de bioequivalência em jejum sejam mais sensíveis para detetar diferenças de formulação.

O CHMP constatou que os excipientes manitol e betaína encontrados no medicamento sujeito ao processo de consulta, mas não no medicamento de referência, não tiveram qualquer efeito na bioequivalência destes medicamentos em condições de jejum. Uma vez que o efeito de tais excipientes se diluiria na presença de alimentos, considerou-se improvável que excipientes como o manitol fossem superiores em condições de alimentação, em comparação com condições de jejum, uma vez que o efeito do manitol se baseia no seu efeito osmótico.

O Grupo de Trabalho de Farmacocinética (PKWP) foi também consultado para se obter o seu parecer sobre a existência de algum raciocínio científico que sustente que a tolperisona (classificada como um fármaco altamente variável, dado que a variabilidade intraparticipantes da C_{max} do medicamento de referência era de 46,99 %) poderá ter a opção de demonstrar a bioequivalência no estado alimentado ou no estado de jejum. Como não existem evidências de que o efeito dos alimentos dependa da formulação e a formulação é convencional, alguns dos membros do PKWP consideraram que, neste caso, um estudo de bioequivalência em condições de jejum era aceitável. Outros membros do PKWP consideraram que um estudo em estado alimentado só não seria necessário caso se soubesse que os efeitos dos alimentos eram exclusivamente hepáticos, o que, no entanto, foi considerado insuficientemente fundamentado, e uma vez que o efeito dos alimentos na tolperisona era considerado significativamente elevado, deveria ter sido realizado um estudo em estado alimentado.

Considerando todas as evidências e argumentos apresentados, a maioria do CHMP constatou que essa bioequivalência fora demonstrada em condições de jejum para a tolperisona, que é uma substância ativa altamente solúvel e altamente permeável, demonstrando uma elevada variabilidade intraparticipantes. Como não existem evidências de que o efeito dos alimentos seja dependente da formulação, a maioria do CHMP concluiu que os estudos de bioequivalência realizados em jejum, considerada a condição mais sensível, forneceriam evidências suficientes para chegar a conclusões quanto à bioequivalência, tanto no estado alimentado como no estado de jejum, neste caso específico.

Fundamentos para o parecer positivo

Considerando que

- o Comité teve em conta a notificação da consulta desencadeada pela Hungria nos termos do n.º 4 do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE, quando a Alemanha levantou objeções consideradas como sendo um potencial risco grave para a saúde pública;
- o Comité reviu as respostas apresentadas pelo requerente para abordar as questões levantadas em relação à bioequivalência do Merisone em relação ao medicamento de referência;
- o Comité concluiu que os resultados dos estudos de bioequivalência apresentados demonstraram que Merisone comprimidos 50 e 150 mg era bioequivalente ao medicamento de referência, Mydeton comprimidos 50 de 150 mg em condições de jejum;
- por conseguinte, o Comité concluiu por maioria que os estudos de bioequivalência realizados em jejum fornecem evidências suficientes que permitem concluir quanto à bioequivalência também no estado alimentado, dado que o Merisone contém uma substância ativa altamente solúvel e altamente permeável, e os princípios de farmacocinética e evidências experimentais convincentes sugerem que o efeito dos alimentos da referida substância ativa é independente da formulação.

O CHMP recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado, para a qual o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo permanecem tal como as versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, relativamente ao Merisone e nomes associados (ver Anexo I).

ANEXO III

Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

Nota: Este RCM, rotulagem e folheto informativo representam a versão em vigor na altura da decisão da Comissão.

Após a decisão da Comissão, as autoridades competentes dos Estados-Membros, em articulação com o Estado-Membro de referência, irão atualizar as informações do produto, conforme necessário. Assim, este RCM, rotulagem e folheto informativo podem não representar necessariamente o texto atual.

O Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo válidos são as versões finais obtidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação.