

Приложение II

Научни заключения и основания за положително становище

Научни заключения

Активното вещество на Merisone е толперизон хидрохлорид (tolperisone hydrochloride), който представлява централно действащ мускулен релаксант, показан за симптоматично лечение на слединсултна спастичност при възрастни. Заявлението за разрешаване за употреба (ЗРУ) за Merisone е подадено по член 10, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО (т.е. заявление за генеричен лекарствен продукт), *vis-à-vis* референтния лекарствен продукт Mydeton (Gedeon Richter Plc).

Заявителят подчертава, че към момента на провеждане на проучванията относно биоеквивалентността, кратката характеристика на продукта (КХП) на референтния лекарствен продукт не дава никакви препоръки относно приема на храна и не посочва, че ефектът на храната е значим. Въпреки това в по-скорошен период е установено, че ефектът на храната върху бионаличността на толперизон е значителен, и това съответно е отразено в КХП на референтния лекарствен продукт към момента на подаване на ЗРУ, предмет на това отнасяне¹. Информацията, включена в КХП на толперизон, се базира на две добре планирани проучвания, проведени с различни формули на таблетките, които показват, че в сравнение с приема на гладно богатата на мазнини храна повишава бионаличността на толперизон с около 100%.

Становището на възразяващата заинтересована държава членка (ЗДЧ) е, че показаната сходна степен на ефекта на храната за двата различни продукта, посочени по-горе, не важи непременно за тази генерична формула, тъй като не е доказано, че ефектът на храната е характеристика на активното вещество, а не на фактор, свързан със формулата. В допълнение се посочва, че остават сериозни забележки дали в този случай изследваният продукт (който се препоръчва да бъде приеман едновременно с храна) е биоеквивалентен след прием на храна, при условие че резултатите от проучванията на биоеквивалентността след приложение на гладно са неубедителни. Поради това становището на възразяващата държава членка е, че двата резултата за биоеквивалентност, представени за таблетки толперизон 50 и 150 mg, приложени на гладно, са недостатъчни, както и че трябва да се демонстрира биоеквивалентност при приложение след прием на храна.

По време на процедурата на отнасяне на CMDh², проведена след процедурата за взаимно признаване (MRP), не е постигнат консенсус, тъй като възразяващата държава членка поддържа своето възражение, за което се счита, че представлява потенциален сериозен риск за общественото здраве. Поради това CMDh отнася въпроса до CHMP посредством процедура на отнасяне по член 29, параграф 4.

Тъй като кратката характеристика на продукта (КХП) на референтния лекарствен продукт не дава никакви препоръки относно приема на храна и не споменава ефект на храната, ЗРУ, подадено за Merisone, включва две проучвания на биоеквивалентността с толперизон 50 и 150 mg филмирани таблетки, проведени при приложение на гладно, всяко от което включва 52 участника. Проучването с таблетка 150 mg демонстрира биоеквивалентност по отношение на основните фармакокинетични параметри, т.е. AUC и C_{max} , тъй като 90% CI са в рамките на изискваните граници от 80-125%. Проучването с таблетка 50 mg не демонстрира биоеквивалентност, тъй като горната граница на C_{max} е над горната граница на диапазона, т.е. 125,49%.

Въпреки че възразяващата ЗДЧ счита резултатите от проучванията на биоеквивалентността за неубедителни, заявителят посочва, че второто проучване на биоеквивалентността е проучване с дублиращ дизайн, в което е показано, че толперизон е лекарство с висока вариабилност –

¹ Вследствие на резултата от процедурата на отнасяне по член 31 относно лекарствените продукти, съдържащи толперизон, във връзка с която Комисията приема решение през януари 2013 г.

² Координационна група за взаимно признаване и за децентрализираната процедура – лекарствени продукти за хуманна употреба

вариабилността на Стах на референтния лекарствен продукт в рамките на групата участници е 46,99%. Тъй като коефициентът на вариация в рамките на групата участници е по-висок от 30%, заявителят смята, че съгласно съвременните насоки за биоеквивалентност могат да се използват по-широки граници, за да се покаже биоеквивалентност, която в такъв случай е 71,25% – 140,35%.

Поради това, въз основа на резултатите от представените проучвания на биоеквивалентността, членовете на CHMP приемат, че Merisone 50 и 150 mg таблетки са биоеквивалентни на референтния лекарствен продукт Mydeton 50 и 150 mg таблетки (Gedeon Richter Plc) при приложение на гладно.

Също така CHMP отбелязва, че помощните вещества манитол и бетаин, съдържащи се в продукта, предмет на отнасянето, но не и в референтния лекарствен продукт, не оказват ефект върху биоеквивалентността на тези продукти при приложение на гладно.

Предвид това, че ПРУ представя данни, които показват, че толперизон е активно вещество с висока разтворимост и висока пропускливост, не се счита, че разтворимостта или разлагането са ограничаващ фактор по отношение на *in vivo* абсорбцията. Мнозинството от членовете на CHMP приемат, че разликите при разлагане *in vivo* между формулите вероятно са по-малко очевидни и по-трудни за наблюдение при приложение след прием на храна, тъй като периодът за изпразване на стомаха е по-дълъг след прием на храна, отколкото на гладно. Поради това се очаква проучванията на биоеквивалентността при приложение на гладно да са по-чувствителни за откриване на разлики във формулите.

CHMP отбелязва, че помощните вещества манитол и бетаин, съдържащи се в продукта, предмет на отнасянето, но не и в референтния лекарствен продукт, не оказват ефект върху биоеквивалентността на тези продукти при приложение на гладно. Тъй като ефектите на тези помощни вещества намаляват при наличие на храна, се счита за малко вероятно помощните вещества като манитол да са в по-големи обеми след прием на храна, предвид това, че ефектът на манитол се основава на неговото осмотично действие.

Проведена е и консултация с Работната група по фармакокинетика (PKWP), за да се потърси становище дали съществуват някакви научни основания, съгласно които има възможност биоеквивалентността на толперизон (класифициран като лекарство с висока вариабилност, тъй като вариабилността на Стах на референтния лекарствен продукт в рамките на групата участници е 46,99%) да се покаже при приложение на гладно или след прием на храна. Тъй като няма доказателства, че ефектът на храната зависи от формулата и формулата е конвенционална, някои членове на PKWP считат, че в този случай може да се допусне проучване на биоеквивалентността при приложение на гладно. Други членове на PKWP са на мнение, че проучване, в което продуктът се прилага след прием на храна, не се изисква само ако е известно, че храната оказва ефект единствено върху черния дроб, което обаче се счита, че не е доказано в достатъчна степен, и тъй като ефектът на храната за толперизон се счита за висок в значителна степен, трябва да се проведе проучване, в което продуктът се прилага след прием на храна.

Предвид всички представени доказателства и доводи, CHMP приема с мнозинство, че за толперизон, активно вещество с висока разтворимост и висока пропускливост, което показва висока вариабилност в рамките на групата участници, е демонстрирана биоеквивалентност при приложение на гладно. Тъй като няма доказателства, че ефектът на храната зависи от формулата, CHMP заключава с мнозинство, че проучванията на биоеквивалентността, проведени при приложение на гладно – състояние, което се приема за най-чувствителното, дават достатъчно доказателства в този конкретен случай да се направи заключение за биоеквивалентност, както при приложение на гладно, така и след прием на храна.

Основания за положително становище

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда уведомлението за процедурата по отнасяне, открита от Унгария по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО, при която Германия изразява възражения, за които се счита, че представляват сериозен риск за общественото здраве;
- Комитетът извърши преглед на отговорите, представени от заявителя с цел разглеждане на поставените въпроси относно биоеквивалентността на Merisone във връзка с референтния лекарствен продукт;
- Становището на Комитета е, че резултатите от представените проучвания на биоеквивалентността показват, че Merisone 50 и 150 mg таблетки е биоеквивалентен на референтния лекарствен продукт Mydeton 50 и 150 mg таблетки при приложение на гладно;
- Поради това Комитетът заключава с мнозинство, че проучванията на биоеквивалентността при приложение на гладно осигуряват достатъчно доказателства, за да се направи заключение за биоеквивалентност и за приложението след прием на храна, тъй като Merisone съдържа активно вещество, което е с висока разтворимост и висока пропускливост, както и че принципите на фармакокинетиката и убедителните експериментални доказателства предполагат, че ефектът на храната върху това активно вещество не зависи от формулата.

CHMP препоръчва издаване на разрешение за употреба, като кратката характеристика на продукта, етикета и листовката за Merisone и свързаните с него имена остават съгласно окончателните версии, приети от Координационната група (вж. Приложение I).