

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska

Vědecké závěry

Léčivou látkou přípravku Merisone je tolperison-hydrochlorid, což je centrálně působící svalové relaxans indikované k symptomatické léčbě spasticity po mozkové mrtvici u dospělých. Žádost o registraci přípravku Merisone byla předložena podle čl. 10 odst. 1 směrnice 2001/83/ES (tj. generická žádost) s ohledem na referenční léčivý přípravek Mydeton (Gedeon Richter Plc).

Žadatel zdůraznil, že v době provedení studií bioekvivalence nebyla v souhrnu údajů o referenčním léčivém přípravku uvedena žádná doporučení ohledně stravy a nebylo zde ani zmíněno, že účinek stravy je významný. Nedávno bylo nicméně zjištěno, že účinek stravy na biologickou dostupnost tolperisonu je významný, a tato skutečnost byla uvedena v souhrnu údajů o referenčním léčivém přípravku v době podání žádosti o registraci, která je předmětem tohoto přezkoumání.¹ Informace, které byly v souhrnu údajů o přípravku pro tolperison uvedeny, vycházely ze dvou vhodně navržených studií, ve kterých byly použity různé lékové formy tablet. Z těchto studií vyplynulo, že ve srovnání se stavem nalačno zvyšuje strava bohatá na tuky biologickou dostupnost tolperisonu přibližně o 100 %.

Namítající dotčený členský stát byl toho názoru, že podobný rozsah účinku stravy, který byl pozorován u dvou různých přípravků uvedených výše, nemusí platit pro tuto generickou lékovou formu, jelikož nebylo prokázáno, že účinek stravy je u této léčivé látky charakteristický a že se nejedná o faktor související s lékovou formou. Dále uvedl, že přetrvává závažná obava, zda by byl v tomto případě testovaný přípravek (u kterého se doporučuje podávání souběžně se stravou) bioekvivalentní za podmínek po jídle, a to vzhledem k hraničním výsledkům studií bioekvivalence za podmínek nalačno. Namítající členský stát byl proto toho názoru, že dvě studie bioekvivalence předložené u 50mg a 150mg tablet tolperisonu za podmínek nalačno nejsou dostatečné a že by měla být prokázána bioekvivalence za podmínek po jídle.

V rámci postupu přezkoumání skupinou CMDh², který následoval po postupu vzájemného uznávání, nebylo dosaženo vzájemné shody, protože namítající členský stát trval na své námitce, již považoval za potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví. Skupina CMDh proto předala záležitost k přezkoumání výboru CHMP postupem dle čl. 29 odst. 4.

Protože v souhrnu údajů o referenčním léčivém přípravku nejsou uvedena žádná doporučení týkající se stravy a není zde ani zmíněn účinek stravy, zahrnovala předložená žádost o registraci přípravku Merisone dvě studie bioekvivalence týkající se 50mg a 150mg potahovaných tablet tolperisonu, přičemž každá byla provedena u 52 dobrovolníků. Bioekvivalence s ohledem na primární farmakokinetické parametry, tj. AUC a C_{max} , byla prokázána ve studii týkající se 150mg tablet, protože 90% intervaly spolehlivosti byly v požadovaném limitu 80–125 %. Ve studii týkající se 50mg tablet bioekvivalence prokázána nebyla, protože horní hranice C_{max} byla mimo vnější pásmo, tj. 125,49 %.

Ačkoli namítající dotčený členský stát považoval výsledky studií bioekvivalence za hraniční, žadatel tvrdil, že druhá studie bioekvivalence byla studií, která byla stejně navržena, a bylo v ní prokázáno, že tolperison je léčivo s vysokou variabilitou – variabilita C_{max} referenčního léčivého přípravku v rámci subjektu byla 46,99 %. Jelikož koeficient kolísání v rámci subjektu přesahuje 30 %, byl žadatel toho názoru, že podle současných pokynů pro bioekvivalenci mohou být k prokázání bioekvivalence použity rozšířené limity, v daném případě 71,25–140,35 %.

Na základě výsledků předložených studií bioekvivalence souhlasili členové výboru CHMP s názorem, že přípravek Merisone 50mg a 150mg tablety je za podmínek nalačno bioekvivalentní s referenčním léčivým přípravkem Mydeton 50mg a 150mg tablety (Gedeon Richter Plc).

¹ Na základě výsledku přezkoumání léčivých přípravků obsahujících tolperison postupem podle článku 31, v souvislosti s nímž Komise přijala rozhodnutí v lednu 2013.

² Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky.

Výbor CHMP také konstatoval, že pomocné látky mannitol a betain nalezené v přípravku, který je předmětem přezkoumání, ale nikoli v referenčním léčivém přípravku, nemají na bioekvivalenci těchto přípravků ve stavu nalačno žádný vliv.

Vzhledem k tomu, že držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje, které dokládaly, že tolperison je vysoce rozpustná a vysoce permeabilní léčivá látka, nebyly rozpustnost ani stupeň rozpuštění považovány za omezující faktor ve smyslu absorpce *in vivo*. Většina členů výboru CHMP souhlasila s názorem, že rozdíly ve stupni rozpuštění *in vivo* mezi lékovými formami jsou pravděpodobně méně zřetelné a hůře pozorovatelné v podmínkách po jídle, protože doba vyprazdňování žaludku je po jídle delší než nalačno. Výbor se proto domníval, že u studií bioekvivalence nalačno lze očekávat vyšší citlivost z hlediska detekce rozdílů mezi lékovými formami.

Výbor CHMP konstatoval, že pomocné látky mannitol a betain nalezené v přípravku, který je předmětem přezkoumání, ale nikoli v referenčním léčivém přípravku, nemají na bioekvivalenci těchto přípravků ve stavu nalačno žádný vliv. Jelikož účinky pomocných látek mohou být v přítomnosti stravy menší, má se za nepravděpodobné, že by pomocné látky, např. mannitol, měly větší účinek za podmínek po jídle než nalačno, a to vzhledem k tomu, že účinek mannitolu je založen na jeho osmotickém účinku.

Byla také konzultována pracovní skupina pro farmakokinetiku (PKWP) s cílem zjistit, zda je toho názoru, že existuje vědecké odůvodnění, aby u tolperisonu (klasifikovaného jako vysoce variabilní léčivo, jelikož variabilita C_{max} v rámci subjektu byla u referenčního léčivého přípravku 46,99 %) bylo možné prokazovat bioekvivalenci buď ve stavu nalačno, nebo po jídle. Jelikož neexistují žádné důkazy o tom, že by byl účinek stravy závislý na lékové formě, a jelikož má léková forma konvenční charakter, domnívali se někteří členové skupiny PKWP, že v tomto případě je studie bioekvivalence ve stavu nalačno přijatelná. Další členové skupiny PKWP byli toho názoru, že studie po jídle by nebyla nutná pouze tehdy, pokud by bylo známo, že strava vykazuje účinky pouze s ohledem na játra, což však dle jejich mínění nebylo dostatečně podpořeno, a jelikož jsou účinky stravy u tolperisonu považovány za významně velké, měla být provedena studie ve stavu po jídle.

S ohledem na veškeré předložené důkazy a argumenty konstatovala většina členů výboru CHMP, že u tolperisonu, což je vysoce rozpustná a vysoce permeabilní léčivá látka vykazující vysokou variabilitu v rámci subjektů, byla ve stavu nalačno prokázána bioekvivalence. Jelikož neexistují důkazy o tom, že účinek stravy závisí na lékové formě, dospěla většina členů výboru CHMP k závěru, že studie bioekvivalence provedené ve stavu nalačno, tedy v situaci považované za nejcitlivější, poskytují v tomto konkrétním případě dostatečné důkazy, z nichž lze bioekvivalenci vyvodit jak ve stavu nalačno, tak po jídle.

Zdůvodnění kladného stanoviska

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil oznámení o předložení záležitosti k přezkoumání iniciovanému Maďarskem podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES a Německo vzneslo námitky považované za potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví,
- výbor přezkoumal odpovědi předložené žadatelem za účelem vyjasnění otázek vznesených v souvislosti s bioekvivalencí přípravku Merisone a referenčního léčivého přípravku,
- výbor byl toho názoru, že výsledky předložených studií bioekvivalence prokazují, že přípravek Merisone 50mg a 150mg tablety je za podmínek nalačno bioekvivalentní s referenčním léčivým přípravkem Mydeton 50mg a 150mg tablety,
- výbor proto většinou hlasů dospěl k závěru, že studie bioekvivalence provedené nalačno poskytují dostatečné důkazy, z nichž lze vyvodit bioekvivalenci také ve stavu po jídle, protože přípravek Merisone obsahuje vysoce rozpustnou a vysoce permeabilní léčivou látku a z farmakokinetických principů a přesvědčivých experimentálních důkazů vyplývá, že účinek stravy na tuto léčivou látku je nezávislý na lékové formě,

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku Merisone a souvisejícím názvům (viz příloha I), přičemž znění souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace pro tyto přípravky se nadále shodují s konečným zněním, k němuž se dospělo v rámci postupu koordinační skupiny.