

II lisa

Teaduslikud järeldused ja positiivse arvamuse alused

Teaduslikud järeldused

Merisone toimeaine on tolperisoonhüdrokloriid, tsentraalselt toimiv lihaslõõgasti, mis on näidustatud atakijärgsete spasmide sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutel. Merisone müügiloo taotlus esitati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 1 alusel (s.t geneerilise ravimi müügiloo taotlus) võrdluses võrdlusravimiga (originaalravim) Mydeton (Gedeon Richter Plc).

Müügiloo taotleja rõhutas, et ajal, mil viidi läbi bioekvivalentsuse uuringuid, ei sisaldanud võrdlusravimi ravimi omaduste kokkuvõtte ühtegi soovitus seoses toiduga ning selles ei märgitud, et toidu mõju on oluline. Viimasel ajal on aga kindlaks tehtud toidu mõju tolperisooni biosaadavusele ja seda kajastati vastavalt võrdlusravimi ravimi omaduste kokkuvõttes kõnealus esildises käsitletava ravimi müügiloo taotluse esitamise ajal¹. Teave, mis lisati tolperisooni ravimi omaduste kokkuvõttesse, põhines erineva koostisega tablettidega läbi viidud kahel hästi kavandatud uuringul, milles näidati, et võrreldes tühja kõhuga suurendas rasvarikas toit tolperisooni biosaadavust umbes 100%.

Vastuolev asjaomane liikmesriik oli seisukohal, et toidu sama suur mõju, mida näidati eespool nimetatud kahe erineva ravimi puhul, ei pruugi pidada paika kõnealuse geneerilise koostise puhul, sest ei ole tõestatud, et toidu mõju on toimeaine omadus, mitte ravimi koostisega seotud tegur. Lisaks väideti, et püsivad tõsised probleemid seoses sellega, kas kõnealune uuringuravim (mida soovitatakse võtta koos toiduga), oleks bioekvivalentne täis kõhuga manustamise korral, arvestades, et tühja kõhuga manustamise olukorras läbi viidud bioekvivalentsuse uuringute tulemused olid piiripealsed. Seetõttu oli vastuolev liikmesriik seisukohal, et tolperisooni 50 ja 150 mg tablettide kohta esitatud kaks bioekvivalentsuse määra tühja kõhu korral ei olnud piisavad ja et bioekvivalentsus tuleks esitada täis kõhuga manustamise kohta.

Vastastikuse tunnustamise menetlusele järgnenud inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma² esildismenetluse käigus konsensust ei saavutatud, sest vastuolev liikmesriik jäi oma väidete juurde, et tegemist on võimaliku tõsise ohuga rahvatervisele. Seetõttu tegi kooskõlastusrühm artikli 29 lõike 4 kohase esildise inimravimite komiteele.

Et võrdlusravimi ravimi omaduste kokkuvõttes ei antud seoses toiduga ühtegi soovitus ega mainitud toidu mõju, hõlmas Merisoni kohta esitatud müügiloo taotlus tolperisooni 50 ja 150 mg õhukese polümeerkattega tablettidega tühja kõhuga manustamise tingimustes läbi viidud kahte bioekvivalentsuse uuringut, kummaski uuringus osales 52 vabatahtlikku. Bioekvivalentsust tõendati seoses esmaste farmakokineetiliste parameetritega, s.t kontsentratsiooni-aja kõvera aluse pindala (AUC) ja maksimaalse plasmakontsentratsiooniga (C_{max}) 150 mg tabletiga läbi viidud uuringus, sest 90%-lised usaldusvahemikud olid nõutud 80–125% piires. 50 mg tabletiga läbi viidud uuringus bioekvivalentsust ei näidatud, sest C_{max} -i ülempiir oli ülemisest ribast väljaspool, s.t 125,49%.

Kuigi vastuolev liikmesriik pidas bioekvivalentsuse uuringute tulemusi piiripealseks, väitis müügiloo taotleja, et teine bioekvivalentsuse uuring oli korratavuse uuring, milles tõestati, et tolperisoon on väga varieeruv ravim – originaalravimi C_{max} -i individuaalne varieeruvus oli 46,99%. Et individuaalse varieerumise koefitsient oli suurem kui 30%, oli müügiloo taotleja seisukohal, et kehtivate bioekvivalentsuse suuniste kohaselt oleks võinud bioekvivalentsuse näitamiseks kasutada laiendatud piirmäärasid, mis oleksid kõnealusel juhul olnud 71,25–140,35%.

Seetõttu nõustus inimravimite komitee bioekvivalentsuse kohta esitatud uuringute tulemuste alusel, et Merisone 50 ja 150 mg tabletid on tühja kõhuga manustamise korral bioekvivalentsed võrdlusravimi Mydeton 50 ja 150 mg tablettidega (Gedeon Richter Plc).

¹ Pärast tolperisooni sisaldavaid ravimeid käsitletud artikli 31 kohase esildismenetluse tulemusi, mille kohta komisjon võttis 2013. aasta jaanuaris vastu otsuse.

² Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm.

Inimravimite komitee märkis samuti, et abiained mannitool ja betaiin, mida leidub esildises käsitletud ravimis, kuid mitte võrdlusravimis, ei mõjuta nende ravimite bioekvivalentsust tühja kõhuga manustamise korral.

Võttes arvesse, et müügiloa hoidja oli esitanud andmed, mis näitasid, et tolperisoon on hästi lahustuv ja suure läbilaskvusega toimeaine, ei peetud lahustuvust ega lahustamist *in vivo* imendumise seisukohast piiravaks teguriks. Enamik inimravimite komitee liikmeid nõustus, et *in vivo* lahustuvuse erinevused ravimpreparaatide vahel on tõenäoliselt vähem ilmsed ja raskemini jälgitavad täis kõhuga manustamise korral, sest mao tühjenemise aeg on täis kõhu korral pikem kui tühja kõhuga. Seetõttu leiti, et tühja kõhuga manustamise tingimustes tehtud bioekvivalentsuse uuringud on ravimpreparaatide erinevuste tuvastamises eeldatavasti tundlikumad.

Inimravimite komitee märkis, et abiained mannitool ja betaiin, mida leidub esildises käsitletud ravimis, kuid mitte võrdlusravimis, ei mõjuta nende ravimite bioekvivalentsust tühja kõhuga manustamise korral. Et nende abiainete mõju oleks toidu olemasolu korral nõrgem, peeti ebatõenäoliseks, et abiainete, näiteks mannitooli mõju oleks täis kõhuga manustamise korral suurem võrreldes tühja kõhuga manustamisega, sest mannitooli mõju põhineb selle osmoosel toimel.

Konsulteriti ka farmakokineetika töörühmaga, et küsida töörühma arvamust selle kohta, kas leidub teaduslikku põhjendust, et tolperisooni (mis on liigitatud väga varieeruvaks ravimiks, sest võrdlusravimi $C_{\max}$ -i varieeruvus oli 46,99%) puhul võib olla võimalik näidata bioekvivalentsust kas tühja kõhu või täis kõhuga manustamise tingimustes. Kuna puuduvad tõendid, et toidu mõju sõltub koostisest ja koostis on tavaline, leidsid mõned farmakokineetika töörühma liikmed, et bioekvivalentsuse uuring tühja kõhuga manustamise tingimustes on kõnealusel juhul vastuvõetav. Farmakokineetika töörühma teised liikmed olid seisukohal, et täis kõhuga manustamise tingimustes läbiviidavat uuringut ei ole vaja ainult juhul, kui toidu mõju on teadaolevalt vaid maksaga seotud, mis leiti aga olevat ebapiisavalt tõestatud, ja kuna toidu mõju tolperisoonile peeti oluliselt suureks, oleks tulnud läbi viia uuring täis kõhuga manustamise tingimustes.

Võttes arvesse kõiki esitatud tõendeid ja argumente, märkis inimravimite komitee enamus, et tolperisooni puhul, mis on hästi lahustuv ja hästi läbilaskev toimeaine, on tõestatud bioekvivalentsus tühja kõhuga manustamise korral, mis näitab suurt individuaalset varieeruvust. Kuna puuduvad tõendid, et toidu mõju sõltub koostisest, otsustas inimravimite komitee enamus, et tühja kõhuga manustamise tingimustes, mida peetakse kõige tundlikumaks seisundiks, läbi viidud bioekvivalentsuse uuringud annaksid piisavalt tõendeid, et teha konkreetisel juhul järeldus bioekvivalentsuse kohta nii tühja kui ka täis kõhuga manustamise olukorras.

Positiivse arvamuse alused

Arvestades, et

- komitee kaalus teadet esildise kohta, mille algatas Ungari direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohaselt ja mille suhtes Saksamaa esitas vastuväite, et müügiloa andmine võib kujutada tõsist ohtu rahvatervisele;
- komitee vaatas läbi müügiloa taotleja esitatud vastused, eesmärgiga käsitleda küsimusi, mis tõstatati seoses Merisone bioekvivalentsusega võrdlusravimi suhtes;
- komitee oli seisukohal, et esitatud bioekvivalentsuse uuringute tulemused tõestavad, et Merisone 50 ja 150 mg tabletid on bioekvivalentsed võrdlusravimi Mydeton 50 ja 150 mg tablettidega tühja kõhuga manustamise korral;
- seetõttu otsustas komitee häälteenamuse alusel, et tühja kõhuga manustamise tingimustes läbi viidud bioekvivalentsuse uuringud annavad piisavalt tõendeid, et teha järeldus bioekvivalentsuse kohta ka täis kõhuga manustamise tingimustes, sest Merisone sisaldab hästi lahustuvat ja hästi läbilaskvat toimeainet ning farmakokineetilised põhimõtted ja veenvad uurimistulemused osutavad, et toidu mõju sellele toimeainele on koostisest sõltumatu.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee anda Merisone ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügiloa, mille jaoks lepidi kooskõlastusrühma menetluses kokku ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe lõplikud versioonid.