

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za pozitivno mišljenje

Znanstveni zaključci

Djelatna tvar lijeka Merisone je tolperizon hidroklorid, mišićni relaksans koji djeluje na središnji živčani sustav, a indiciran je za simptomatsko liječenje spastičnosti u odraslih nakon moždanog udara. Zahtjev za stavljanje u promet lijeka Merisone podnesen je u skladu s člankom 10. stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ (zahtjev za generički lijek) u odnosu na referentni lijek Mydeton (Gedeon Richter Plc).

Podnositelj zahtjeva naglasio je da u trenutku provođenja ispitivanja bioekvivalencije sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) referentnog lijeka nije sadržavao preporuke vezane za hranu i da nije bilo navedeno kako je učinak hrane značajan. Međutim, nedavno je utvrđeno da je učinak hrane na bioraspoloživost tolperizona značajan, što je u trenutku podnošenja zahtjeva za stavljanje u promet koji podliježe ovom postupku upućivanja¹ bilo na odgovarajući način naznačeno u sažetku opisa svojstava referentnog lijeka. Informacije koje su uvrštene u SmPC za tolperizon temeljile su se na dva dobro razrađena ispitivanja provedena s različitim formulacijama tableta, koja su pokazala da hrana bogata mastima u odnosu na uvjete natašte povećava bioraspoloživost tolperizona za oko 100 %.

Država članica u postupku (CMS) koja je uložila prigovor smatrala je da sličan razmjer učinka hrane koji je dokazan za gore spomenute proizvode ne mora biti takav i u slučaju generičke formulacije, budući da nije dokazano da je učinak hrane karakteristika djelatne tvari, a ne čimbenik vezan uz formulaciju. Nadalje, izraženo je mišljenje da ostaje ozbiljna sumnja bi li testirani proizvod u ovom slučaju (za koji se preporučuje da se uzima s hranom) bio bioekvivalent u uvjetima uz hranu, budući da su rezultati ispitivanja bioekvivalencije u uvjetima natašte bili granični. Stoga je država članica koja je uložila prigovor smatrala da dva ispitivanja bioekvivalencije podnesena za tablete s 50 i 150 mg tolperizona u uvjetima natašte nisu dostatna te da bioekvivalenciju treba dokazati u uvjetima uz hranu.

Tijekom postupka upućivanja CMDh-u² koji je uslijedio nakon postupka međusobnog priznavanja nije postignut konsenzus, jer je država članica koja je uložila prigovor ostala pri svom prigovoru, smatrajući da lijek predstavlja potencijalno ozbiljan rizik za javno zdravlje. Zbog toga je CMDh predmet uputio CHMP-u u okviru postupka upućivanja u skladu s člankom 29. stavkom 4.

Budući da SmPC referentnog lijeka nije sadržavao preporuke vezane za hranu i nije spominjao učinak hrane, zahtjev za stavljanje lijeka u promet koji je podnesen za Merisone uključivao je dva ispitivanja bioekvivalencije s filmom obloženim tabletama od 50 i 150 mg tolperizona provedena u uvjetima natašte s po 52 dobrovoljca. Bioekvivalencija je dokazana s obzirom na primarne farmakokinetičke parametre, tj. PIK i C_{max} , u ispitivanju tableta od 150 mg budući da su intervali pouzdanosti od 90 % bili u prihvatljivom rasponu od 80 - 125 %. U ispitivanju tableta od 50 mg bioekvivalencija nije dokazana budući da je najviša vrijednost C_{max} bila izvan gornjeg ograničenja, odnosno 125,49 %.

Iako je CMS koji je uložio prigovor smatrao da su rezultati ispitivanja bioekvivalencije granični, podnositelj zahtjeva tvrdio je da je drugo ispitivanje bioekvivalencije predstavljalo ponovljeno ispitivanje u kojem je dokazano da je tolperizon vrlo varijabilan lijek - C_{max} intraindividualne varijabilnosti referentnog lijeka iznosio je 46,99 %. Budući da je intraindividualni koeficijent varijacije viši od 30 %, podnositelj zahtjeva smatrao je da su se u skladu s trenutačnim smjernicama za bioekvivalenciju mogla primijeniti proširena ograničenja za dokazivanje bioekvivalencije koja bi u tom slučaju iznosila 71,25 % - 140,35 %.

Stoga su na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja bioekvivalencije članovi CHMP-a bili suglasni da su tablete Merisone od 50 i 150 mg bioekvivalenti referentnog lijeka Mydeton u tabletama od 50 i 150 mg (Gedeon Richter Plc) u uvjetima natašte.

¹ Prema rezultatima postupka upućivanja, u skladu s člankom 31. za lijekove koji sadrže tolperizon vezano za koje je u siječnju 2013. donesena odluka Komisije.

² Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove

CHMP je također naveo da pomoćne tvari manitol i betain, koje se nalaze u lijeku koji je predmet postupka upućivanja, ali ne i u referentnom lijeku, nisu imale učinak na bioekvivalenciju lijekova u uvjetima natašte.

Uzimajući u obzir da je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio podatke koji pokazuju da je tolperizon vrlo topiva i vrlo propusna djelatna tvar, smatra se da ni topivost ni rastvorivost nisu ograničavajući čimbenici u pogledu *in vivo* apsorpcije. Većina članova CHMP-a bila je suglasna da su razlike u *in vivo* rastvorivosti među formulacijama vjerojatno manje vidljive i teže uočljive u uvjetima uz hranu budući da pražnjenje želuca traje dulje u uvjetima sitosti nego u uvjetima natašte. Stoga se smatralo da se ispitivanjima bioekvivalencije u uvjetima natašte lakše mogu otkriti razlike među formulacijama.

CHMP je naveo da pomoćne tvari manitol i betain, koje se nalaze u lijeku koji je predmet postupka upućivanja, ali ne i u referentnom lijeku, nisu imale učinak na bioekvivalenciju lijekova u uvjetima natašte. Budući da bi učinak tih pomoćnih tvari bio razblažen u prisustvu hrane, smatra se da nije vjerojatno da bi učinak pomoćnih tvari kao što je manitol bio viši u uvjetima uz hranu nego natašte, s obzirom da se učinak manitola temelji na njegovom osmotskom učinku.

Zatraženo je i mišljenje Radne skupine za farmakokinetiku (PKWP) o tome postoje li znanstveni razlozi zbog kojih bi tolperizon (klasificiran kao vrlo varijabilan lijek budući da je C_{max} intraindividualne varijabilnosti referentnog lijeka iznosio 46,99 %) mogao pokazivati bioekvivalenciju samo u uvjetima natašte ili uz hranu. Budući da nema dokaza da učinak hrane ovisi o formulaciji, a formulacija je konvencionalna, neki članovi PKWP-a smatrali su da je ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima natašte u ovom slučaju prihvatljivo. Ostali članovi PKWP-a smatrali su da ispitivanje u uvjetima uz hranu ne bi bilo potrebno samo u slučaju da su učinci hrane isključivo hepatički, no smatrali su da za to ne postoje dostatni dokazi. Budući da se smatralo kako je učinak hrane na tolperizon vrlo visok, trebalo je biti provedeno ispitivanje u uvjetima uz hranu.

Uzimajući u obzir sve iznesene dokaze i argumente, većina članova CHMP-a smatrala je da je u uvjetima natašte dokazana bioekvivalencija za tolperizon, koji je vrlo topiva i vrlo propusna djelatna tvar s vrlo visokom intraindividualnom varijabilnošću. Budući da nema dokaza da učinak hrane ovisi o formulaciji, većina članova CHMP-a zaključila je da ispitivanja bioekvivalencije provedena u uvjetima natašte, koji se smatraju najosjetljivijim uvjetima, pružaju dovoljno dokaza za donošenje zaključka o bioekvivalenciji u stanju sitosti i natašte u ovom konkretnom slučaju.

Razlozi za pozitivno mišljenje

Budući da:

- Povjerenstvo je razmotrilo obavijest o postupku upućivanja koji je pokrenula Mađarska u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ jer je Njemačka uputila prigovor smatrajući da bi mogao postojati ozbiljan rizik za zdravlje ljudi;
- Povjerenstvo je pregledalo sve odgovore koje je dostavio podnositelj zahtjeva vezano za problem bioekvivalencije lijeka Merisone u odnosu na referentni lijek;
- Povjerenstvo smatra da su rezultati dostavljenih ispitivanja bioekvivalencije pokazali da su tablete Merisone od 50 i 150 mg bioekvivalenti referentnog lijeka Mydeton u obliku tableta od 50 i 150 mg u uvjetima natašte;
- Stoga je Povjerenstvo većinom glasova zaključilo da rezultati ispitivanja bioekvivalencije u uvjetima natašte pružaju dovoljno dokaza iz kojih se može zaključiti da je lijek bioekvivalentan i u stanju sitosti, budući da Merisone sadrži vrlo topivu i vrlo propusnu djelatnu tvar, a farmakokinetika načela i uvjerljivi eksperimentalni dokazi ukazuju na to da učinak hrane na djelatnu tvar ne ovisi o formulaciji.

CHMP je preporučio izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za koje sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputa o lijeku ostaju u skladu sa završnim inačicama donesenim tijekom postupka koordinacijske grupe za lijek Merisone i povezana imena (vidjeti Prilog I.).