

II. melléklet

Tudományos következtetések, valamint a pozitív vélemény indokolása

Tudományos következtetések

A Merisone hatóanyaga a tolperizon-hidroklorid, egy centrálisan ható izomlazító, amelyet a stroke utáni spaszticitás tüneti kezelésére használnak felnőtteknél. A Merisone-ra vonatkozó forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet (MAA) a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése értelmében (azaz generikus alkalmazás), a Mydeton (Richter Gedeon Nyrt.) referenciakészítménnyel *szemben* nyújtották be.

A kérelmező kiemelte, hogy a bioekvivalencia vizsgálatok végzésének idején a referenciakészítmény alkalmazási előírása nem tartalmazott az ételre vonatkozó javaslatot, és nem tett említést arról, hogy az ételhatás szignifikáns lenne. Később azonban megállapították, hogy az étel hatása a tolperizon biohasznosulására jelentős, és ezt ennek megfelelően tükrözték a referenciakészítmény alkalmazási előírásában az ezen betérjesztésre vonatkozó forgalomba hozatali engedély benyújtásakor¹. A tolperizon alkalmazási előírásába belefoglalt információ két jól megtervezett vizsgálaton alapult, amelyeket különböző tabletta gyógyszerformákkal végeztek, és amelyek igazolták, hogy az éhomi állapothoz képest a zsírban gazdag étel a tolperizon biohasznosulását körülbelül 100%-kal növeli.

A kifogással élő érintett tagállam (CMS) azon a véleményen volt, hogy a táplálék hatásának ahhoz hasonló mértékét, mint amelyet a fent említett két különböző készítmény esetében igazoltak, nem kell igaznak tekinteni erre a generikus gyógyszerformára, mivel nem bizonyították, hogy az ételhatás a hatóanyag jellemzője, nem pedig a gyógyszerformával összefüggő tényező. Ezenkívül azzal érveltek, hogy továbbra is súlyos aggályok állnak fenn azt illetően, hogy a tesztkészítmény (amelyet tanácsos étellel együtt bevenni) ebben az esetben étkezés utáni állapotban bioekvivalens lesz, feltéve hogy a bioekvivalencia vizsgálatok eredményei éhgyomri alkalmazáskor határesetek voltak. Ezért a kifogással élő tagállam azon a véleményen volt, hogy a két, az 50 és 150 mg-os tolperizon tablettára vonatkozóan benyújtott bioekvivalencia éhomi körülmények között nem volt elégséges, és hogy a biológiai egyenértékűséget étkezés utáni állapotban kell igazolni.

A kölcsönös elismerési eljárást (MRP) követő CMDh² betérjesztési eljárás során nem tudtak konszenzust elérni, mivel a kifogással élő tagállam fenntartotta a kifogását, amelyről úgy gondolta, hogy potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot jelent. Ezért a CMDh a 29. cikk (4) bekezdése szerinti betérjesztési eljárás keretében a CHMP elé terjesztette az ügyet.

Mivel a referenciakészítmény alkalmazási előírása nem tartalmazott az ételre vonatkozó javaslatot, és nem tett említést az ételhatásról, a Merisone-ra benyújtott forgalomba hozatali engedély iránti kérelem két bioekvivalencia vizsgálatot tartalmazott, 50 és 150 mg-os tolperizon filmtablettával, amelyek mindegyikét éhomi körülmények között, 52 önkéntes bevonásával vizsgálták. A bioekvivalenciát az elsődleges farmakokinetikai paraméterekre, azaz az AUC-re és a C_{max} -ra vonatkozóan igazolták a 150 mg-os tablettát tartalmazó vizsgálatban, mivel a 90%-os konfidencia intervallumok a megkövetelt 80–125%-os határértékeken belül voltak. Az 50 mg-os tablettával végzett vizsgálatban nem igazoltak bioekvivalenciát, mivel a C_{max} felső határértéke a felső sávon, azaz 125,49%-on kívülre esett.

Bár a bioekvivalencia vizsgálatok eredményeit a kifogással élő érintett tagállam (CMS) határesetnek tekintette, a kérelmező azzal érvelt, hogy a második bioekvivalencia vizsgálat azonosan megtervezett vizsgálat volt, amelyben igazolták, hogy a tolperizon nagymértékben változó gyógyszer – a referenciakészítmény maximális plazmakoncentrációjának (C_{max}) intraindividuális variabilitása 46,99% volt. Mivel az intraindividuális változékonysági együttható 30%-nál magasabb, a kérelmező

¹ A 31. cikk szerinti, a tolperizon tartalmú készítményekre vonatkozó betérjesztési eljárás eredménye nyomán, amelyet illetően bizottsági határozatot fogadtak el 2013 januárjában.

² Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek

azon a véleményen volt, hogy a bioekvivalenciára vonatkozó aktuális irányelveknek megfelelően kiterjesztett határértékeket kellett volna használni a biológiai egyenértékűség kimutatására, amelyek ebben az esetben 71,25% – 140,35% közöttiek lettek volna.

Ezért a benyújtott bioekvivalencia vizsgálatok eredményei alapján a CHMP tagjai egyetértettek abban, hogy a Merisone 50 és 150 mg tabletták biológiailag egyenértékűek a referenciakészítménnyel, a Mydeton 50 és 150 mg tablettákkal (Richter Gedeon Nyrt.).

A CHMP azt is megállapította, hogy a betérjesztés tárgyát képező készítményben megtalálható, de a referenciakészítményben nem megtalálható mannitol és betain segédanyag nincs hatással ezeknek a készítményeknek a bioekvivalenciájára éhomi állapotban.

Figyelembe véve azt, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja olyan adatokat nyújtott be, amelyek azt bizonyították, hogy a tolperizon igen jól oldódó és igen permeábilis hatóanyag, sem az oldhatóságot, sem az oldódást nem tekintették korlátozó tényezőnek az *in vivo* felszívódás tekintetében. A CHMP tagjainak többsége egyetértett abban, hogy a gyógyszerformák közötti *in vivo* oldódási különbségek valószínűleg kevésbé nyilvánvalók, és azokat nehezebb megfigyelni étkezés utáni állapotban, mivel a gyomorkiürülési idő étkezés utáni állapotban hosszabb, mint éhomi állapotban. Ezért úgy ítélték meg, hogy az éhomi állapotban végzett bioekvivalencia vizsgálatok várhatóan érzékenyebbek lesznek a gyógyszerformák közötti különbségek kimutatására.

A CHMP megállapította, hogy a betérjesztés tárgyát képező készítményben megtalálható, de a referenciakészítményben nem megtalálható mannitol és betain segédanyag nincs hatással ezeknek a készítményeknek a bioekvivalenciájára éhomi állapotban. Mivel ezeknek a segédanyagoknak a hatása ételmiszer jelenlétében felhígul, nem tartották valószínűnek, hogy a segédanyagok (pl. a mannitol) szintje magasabb lesz étkezés utáni állapotban, mint éhomi körülmények között, tekintettel arra, hogy a mannitol hatása ozmotikus hatásán alapul.

A farmakokinetikai munkacsoporttal (PKWP) is konzultáltak véleményük megismerésére arról, hogy van-e tudományos oka annak, hogy a tolperizon (nagyértékben változó gyógyszerként van besorolva, mivel a referenciakészítmény maximális plazmakoncentrációjának (C_{max}) intraindividuális variabilitása 46,99% volt) esetében lehetőség nyílhat a bioekvivalenciának akár éhomi, akár étkezés utáni állapotban történő kimutatására. Mivel nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az ételmiszerhatás függ a gyógyszerformától, és a gyógyszerforma hagyományos, a PKWP tagjai azon a véleményen voltak, hogy ebben az esetben elfogadható az éhomi állapotban végzett bioekvivalencia vizsgálat. Más PKWP tagok úgy vélték, hogy nincs szükség étkezés utáni állapotban végzett vizsgálatra, csak akkor, ha a táplálék ismerten kizárólag a májra hat, amiről azonban úgy gondolták, hogy nincs kellően alátámasztva, és mivel úgy vélték, hogy az ételmiszerhatás a tolperizon esetében szignifikánsan magas, vizsgálatot kellett végezni étkezés utáni állapotban.

Minden benyújtott bizonyítékot és érvet figyelembe véve a CHMP tagjainak többsége megállapította, hogy igazolták a bioekvivalenciát éhomi állapotban a tolperizon esetében, amely igen jól oldódó és igen permeábilis, magas intraindividuális variabilitást mutató hatóanyag. Mivel nincs rá bizonyíték, hogy az ételmiszerhatás gyógyszerforma-függő, a CHMP tagjainak többsége arra a következtetésre jutott, hogy az éhomi állapotban – amelyet a legérzékenyebb állapotnak tartanak – végzett bioekvivalencia vizsgálatok elegendő bizonyítékot nyújtanak ahhoz, hogy ebben a konkrét esetben következtetést lehessen levonni a bioekvivalenciáról mind éhomi, mind étkezés utáni állapotban.

A pozitív vélemény indokolása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a Magyarország által a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése értelmében benyújtott betérjesztésre vonatkozó értesítést, amelyben Németország olyan kifogásokat emelt, amelyekről úgy vélték, hogy potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot vetnek fel;
- A bizottság áttekintette a kérelmező által benyújtott válaszokat, amelyeket a Merisone bioekvivalenciájával kapcsolatosan felmerülő problémákra a referenciagyógyszerre tekintettel adtak;
- A bizottság arra a véleményre jutott, hogy a benyújtott bioekvivalencia vizsgálatok eredményei igazolják, hogy éhomi körülmények között a Merisone 50 és 150 mg tabletták biológiai egyenértékűek a referenciakészítménnyel, a Mydeton 50 és 150 mg tablettákkal (Richter Gedeon Nyrt.);
- Ezért a bizottság többséggel arra a következtetésre jutott, hogy az éhomi állapotban végzett bioekvivalencia vizsgálatok megfelelő bizonyítékkal szolgálnak ahhoz, hogy a bioekvivalenciáról étkezés utáni állapotban is következtetéseket lehessen levonni, mivel a Merisone hatóanyaga igen jól oldódó és igen permeábilis, és a farmakokinetikai elvek és a meggyőző kísérleti bizonyítékok arra utalnak, hogy ezen hatóanyag élelmiszerhatása gyógyszerformától független.

A CHMP javasolja a Merisone és kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyének megadását, amelyekre vonatkozóan az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató a koordinációs csoport eljárása során meghatározott végleges változatban marad (lásd: I. melléklet).