

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums pozitīvam atzinumam

Zinātniskie secinājumi

Merisone aktīvā viela ir tolperizona hidrohlorīds, centrālas darbības muskuļu relaksants, kas paredzēts spasticitātes, kura rodas pēc insulta, simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem. Atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 1. punktam (t. i., patentbrīvs pieteikums) iesniedza *Merisone* reģistrācijas apliecības pieteikumu, kas atbilst atsauces zālēm *Mydeton* (*Gedeon Richter Plc*).

Pieteikuma iesniedzējs uzsvēra, ka bioloģiskās ekvivalences pētījumu veikšanas laikā atsauces zāļu aprakstā nebija nekādu rekomendāciju par lietošanu ar ēdienu un nebija minēts, ka ēdiena ietekme ir nozīmīga. Tomēr nesen pierādīts, ka ēdiena ietekme uz tolperizona biopieejamību ir nozīmīga, un atsauces zāļu aprakstā tas bija attiecīgi atzīmēts laikā, kad iesniedza reģistrācijas apliecības pieteikumu, kas tiek izskatīts šajā pārvērtēšanā¹. Tolperizona zāļu aprakstā iekļautā informācija bija pamatota ar diviem laba dizaina pētījumiem, kurus veica ar dažādiem tablešu preparātiem; tajos pierādīja, ka, salīdzinot ar zāļu lietošanu tukšā dūšā, ar taukiem bagāts ēdiens palielina tolperizona biopieejamību par aptuveni 100 %.

Attiecīgā dalībvalsts, kura izteica iebildumus, uzskatīja, ka iepriekš minētajai ēdiena iedarbībai, kuru novēroja divām dažādām zālēm, nav jābūt patiesai arī attiecībā uz šo ģenērisko preparātu, jo nav pierādīts, ka ēdiena iedarbība ir raksturīga aktīvajai vielai, nevis ir ar preparātu saistīts faktors. Turklāt vēl saglabājas nopietnas šaubas, vai šajā gadījumā pārbaudāmās zāles (kuras ieteicams lietot vienlaicīgi ar ēdienu) paēdušā stāvoklī būtu bioloģiski ekvivalentas, ņemot vērā, ka bioloģiskās ekvivalences pētījumi tukšā dūšā bija robežlīmeņa. Tādēļ dalībvalsts, kura izteica iebildumus, uzskatīja, ka divi bioloģiskās ekvivalences pētījumi ar 50 un 150 mg tolperizona tabletēm tukšā dūšā nav pietiekami un ka bioloģiskā ekvivalence jāpierāda arī paēdušā stāvoklī.

*CMDh*² pārskatīšanas procedūras laikā, ko veica pēc savstarpējās atzišanas procedūras, neizdevās panākt vienprātību, jo dalībvalsts, kura iebilda, saglabāja savus iebildumus, kuri atspoguļo nopietnu sabiedrības veselības risku. Tādēļ *CMDh* pārsūtīja jautājumu pārvērtēšanai *CHMP*, izmantojot 29. panta 4. punkta pārskatīšanas procedūru.

Tā kā atsauces zāļu aprakstā nebija minēti ieteikumi lietošanai ar ēdienu un nebija minēta ēdiena ietekme, *Merisone* reģistrācijas apliecības pieteicējs iekļāva divus bioloģiskās ekvivalences pētījumus ar 50 un 150 mg tolperizona apvalkotām tabletēm, kas veikti tukšā dūšā, katrā piedalījās 52 brīvprātīgie. Pētījumā ar 150 mg tableti pierādīja primāro farmakokinētikas parametru ekvivalenci, t. i., AUC un C_{max} , jo 90 % CIs bija nepieciešamajā 80–125 % intervālā. Pētījumā ar 50 mg tabletēm bioloģisko ekvivalenci nepierādīja, jo C_{max} augšējā robežvērtība bija ārpus augšējās robežas, t. i., 125,49 %.

Lai gan dalībvalsts, kura iebilda, uzskatīja, ka bioloģiskās ekvivalences pētījumu rezultāti ir robežlīmeņa, pieteicējs nepiekrita, apgalvojot, ka otrs bioloģiskās ekvivalences pētījums bija identiska plānojuma pētījums, kurā pierādīja, ka tolperizons ir ļoti mainīgas zāles – atsauces zāļu mainība pētāmajā personā C_{max} bija 46,99 %. Tā kā variācijas koeficients pētāmajā personā ir lielāks par 30 %, pieteicējs uzskatīja, ka atbilstoši pašlaik izmantotajām bioloģiskās ekvivalences vadlīnijām bioloģiskās ekvivalences pierādīšanā varēja izmantot paplašinātās robežas, kas šajā gadījumā būtu 71,25 %–140,35 %.

Tādēļ, pamatojoties uz iesniegtajiem bioloģiskās ekvivalences pētījumu rezultātiem, *CHMP* biedri vienojās, ka *Merisone* 50 un 150 mg tabletes ir bioloģiski ekvivalentas atsauces zālēm *Mydeton* 50 un 150 mg tabletēm (*Gedeon Richter Plc*), lietojot tukšā dūšā.

¹ Pēc 31. panta pārvērtēšanas procedūras par tolperizonu saturošām zālēm 2013. gada janvārī Komisija pieņēma lēmumu.

² Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa

CHMP vēl atzīmēja, ka pārvērtējamās zālēs atrodamās palīgvielas mannīts un betaīns, kuru nav atsaucis zālēs, neietekmē šo zāļu bioloģisko ekvivalenci tukšā dūšā.

Ņemot vērā, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks bija iesniedzis datus, kuri pierāda, ka tolperizons ir ļoti šķīstoša un ļoti caurlaidīga aktīvā viela, izvērtējot absorbciju *in vivo*, ne šķīdība, ne šķīdināšana netika uzskatīta par ierobežojošu faktoru. Vairums CHMP biedru vienojās, ka *in vivo* izšķīšanas atšķirības dažādiem preparātiem, lietojot tos pēc ēšanas, ir mazāk izteiktas un grūtāk novērojamas, jo pēc ēšanas kuņģa iztukšošanās laiks ir ilgāks nekā tukšā dūšā. Tādēļ uzskatīja, ka paredzams, ka bioloģiskās ekvivalences pētījumi tukšā dūšā būs jutīgāki, nosakot atšķirības starp preparātiem.

CHMP atzīmēja, ka pārvērtējamās zālēs atrodamās palīgvielas mannīts un betaīns, kuru nav atsaucis zālēs, neietekmē šo zāļu bioloģisko ekvivalenci tukšā dūšā. Tā kā ēdiena klātbūtnes gadījumā šo palīgvielu iedarbība būtu atšķaidīta, maz ticams, ka palīgvielu, piemēram, mannīta, iedarbība paēdušā stāvoklī būtu lielāka nekā tukšā dūšā, ņemot vērā, ka mannīta iedarbības pamatā ir osmotiska iedarbība.

Vēl konsultējās ar Farmakokinētikas darba grupu, lai uzzinātu viņu viedokli, vai iespējams zinātnisks pamatojums, ka tolperizons (klasificēts kā ļoti mainīgas zāles, jo atsaucis zālēm C_{max} mainība pētāmajā personā bija 46,99 %) varētu būt bioloģiski ekvivalents tukšā dūšā vai paēdušā stāvoklī. Tā kā nav pierādījumu, ka ēdiena ietekme ir atkarīga no preparāta un šajā gadījumā preparāts ir parasts, daži no Farmakokinētikas darba grupas biedriem uzskatīja, ka šajā gadījumā bioloģiskās ekvivalences pētījums tukšā dūšā ir pieņemams. Citi Farmakokinētikas darba grupas biedri uzskatīja, ka pētījums paēdušā stāvoklī nav nepieciešams tikai tad, ja zināms, ka ēdiena ietekme ir tikai hepatiska; šajā gadījumā tas nav pietiekami pierādīts, un, tā kā pārtikas ietekme uz tolperizonu uzskatāma par ievērojami lielu, būtu bijis jāveic pētījums paēdušā stāvoklī.

Ņemot vērā visus piedāvātos pierādījumus un argumentus, vairums CHMP atzīmēja, ka tolperizonam bioloģiskā ekvivalence ir pierādīta tukšā dūšā un ka šīm zālēm ir ļoti šķīstoša un ļoti caurlaidīga aktīvā viela, kurai piemīt liela mainība pētāmajā personā. Tā kā nav pierādījumu, ka ēdiena ietekme ir atkarīga no preparāta, vairums CHMP secināja, ka tukšā dūšā, kas uzskatāma par visjutīgāko stāvokli, veiktajiem bioloģiskās ekvivalences pētījumiem jāsniedz pietiekami pierādījumi, lai šajā noteiktajā gadījumā izdarītu secinājumus par bioloģisko ekvivalenci gan tukšā dūšā, gan paēdušā stāvoklī.

Pozitīvā atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja izskatīja Ungārijas ierosināto ziņojumu par pārskatīšanu atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktam, kur Vācijai bija iebildumi, kas bija uzskatāmi par nopietnu sabiedrības veselības risku;
- Komiteja izskatīja pieteicēja izsniegtās atbildes par izvirzītajiem jautājumiem par *Merisone* bioloģisko ekvivalenci pret atsauces zālēm;
- Komiteja uzskatīja, ka iesniegto bioloģiskās ekvivalences pētījumu rezultāti pierādīja, ka *Merisone* 50 un 150 mg tabletes bija bioloģiski ekvivalentas atsauces zālēm *Mydeton* 50 un 150 mg, lietojot tukšā dūšā;
- tādēļ Komiteja ar vairākumu balsu pārsvaru secināja, ka tukšā dūšā veiktie bioloģiskās ekvivalences pētījumi sniedz pietiekami daudz pierādījumu, lai secinātu, ka bioloģiskā ekvivalence ir piemērojama arī paēdušā stāvoklī, jo *Merisone* satur ļoti šķīstošu un ļoti caurlaidīgu aktīvo vielu un farmakokinētikas principi un pārlicinoši eksperimentāli pierādījumi liecina, ka šīs aktīvās vielas ietekme uz uzņemto pārtiku nav atkarīga no preparāta.

CHMP ieteica apstiprināt reģistrācijas apliecību izsniegšanu, kuru zāļu apraksti, marķējums un lietošanas instrukcijas paliek spēkā saskaņā ar galīgām versijām, par kurām panākta vienošanās *Merisone* un sinonīmisko nosaukumu zāļu koordinācijas grupas procedūras gaitā (skatīt I pielikumā).