

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Vedecké závery

Účinná látka lieku Merisone je tolperizóniumchlorid, centrálne pôsobiace myorelaxancium, indikované na symptomatickú liečbu spasticity po mozgovej príhode u dospelých. Žiadosť o povolenie na uvedenie na trh pre liek Merisone bola predložená v súlade s článkom 10 ods. 1 smernice 2001/83/ES (t. j. žiadosť pre generický liek) vo vzťahu k referenčnému lieku Mydeton (Gedeon Richter Plc).

Žiadateľ zdôraznil, že v čase vykonávania štúdií biologickej rovnocennosti neboli v súhrne charakteristických vlastností lieku pre referenčný liek uvedené žiadne odporúčania týkajúce sa jedla a nebolo uvedené, že vplyv jedla je výrazný. Nedávno bol však stanovený výrazný účinok jedla na biologickú dostupnosť tolperizónu, čo bolo tiež uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre referenčný liek v čase predloženia žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, ktoré je predmetom tohto konania o postúpení veci¹. Informácie, ktoré boli uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre tolperizón, sú založené na dvoch dobre navrhnutých, v ktorých boli použité rôzne formy tabliet a ktoré preukázali, že jedlo s vysokým obsahom tuku zvyšuje biologickú dostupnosť tolperizónu asi o 100 % v porovnaní s užívaním lieku nalačno.

Namietajúci dotknutý členský štát dospel k názoru, že pre túto generickú formu nemusí platiť podobný rozsah účinku jedla, aký sa preukázal v prípade dvoch odlišných vyššie uvedených liekov, keďže sa nepreukázalo, že účinok jedla je charakteristický pre účinnú látku a nie je to faktor súvisiaci s formou lieku. Argumentovalo sa tiež tým, že nie sú vyriešené závažné výhrady, či testovaný liek (ktorý sa má podľa odporúčania užívať spolu s jedlom) bude v tomto prípade biologicky rovnocenný v podmienkach užívania lieku s jedlom vzhľadom na to, že výsledky štúdií biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku nalačno boli hraničné. Namietajúci členský štát preto dospel k názoru, že dve predložené štúdie biologickej rovnocennosti, v ktorých boli použité 50 mg a 150 mg tablety tolperizónu v podmienkach užívania nalačno, nie sú dostatočné a je potrebné preukázať biologickú rovnocennosť v podmienkach užívania lieku s jedlom.

Počas konania o postúpení veci koordinačnej skupine CMDh², ktoré nasledovalo po postupe vzájomného uznávania, sa nedosiahla zhoda, keďže namietajúci členský štát trval na svojej námietke, ktorá môže predstavovať potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie. Koordinačná skupina CMDh preto predložila túto záležitosť výboru CHMP prostredníctvom konania o postúpenej veci podľa článku 29 ods. 4.

Keďže v súhrne charakteristických vlastností lieku pre referenčný liek neboli uvedené žiadne odporúčania týkajúce sa jedla a nebol uvedený účinok jedla, žiadosť o povolenie na uvedenie na trh, ktorá bola predložená pre liek Merisone, zahŕňala dve štúdie biologickej rovnocennosti, v ktorých boli použité 50 mg a 150 mg filmom obalené tablety tolperizónu a v ktorých liek užívalo nalačno 52 dobrovoľníkov. Biologická rovnocennosť vzhľadom na primárne farmakokinetické parametre, t. j. AUC a C_{max} , sa preukázali v štúdii, v ktorej bola použitá 150 mg tableta, keďže intervaly spoľahlivosti vo výške 90 % boli v požadovanom rozsahu 80-125 %. V štúdii, v ktorej boli použité 50 mg tablety, sa biologická rovnocennosť nepreukázala, keďže horný limit pre C_{max} bol mimo horného pásma, t. j. 125,49 %.

Aj keď namietajúci členský štát považoval výsledky štúdií biologickej rovnocennosti za hraničné, žiadateľ argumentoval tým, že druhá štúdia biologickej rovnocennosti mala rovnaký rozvrh a v štúdii sa preukázalo, že tolperizón je vysoko variabilný liek - variabilita C_{max} pre referenčný liek u jedinca bola 46,99 %. Keďže koeficient zmeny u jedinca je vyšší ako 30 %, žiadateľ dospel k názoru, že podľa

¹ Na základe výsledku konania o postúpení veci podľa článku 31 pre lieky obsahujúce tolperizón, v prípade ktorého bolo v januári 2013 prijaté rozhodnutie Komisie.

² Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky

aktuálneho usmernenia k biologickej rovnocennosti by sa na preukázanie biologickej rovnocennosti mohli použiť rozšírené limity, ktoré by v tomto prípade boli 71,25 % – 140,35 %.

Na základe výsledkov predložených štúdií biologickej rovnocennosti preto členovia výboru CHMP súhlasili s tým, že liek Merisone vo forme 50 mg a 150 mg tabliet je biologicky rovnocenný s referenčným liekom Mydeton vo forme 50 mg a 150 mg tabliet (Gedeon Richter Plc) v podmienkach užívania lieku nalačno.

Výbor CHMP tiež poznamenal, že pomocné látky manitol a betaín, ktoré sa nachádzajú v lieku, ktorý je predmetom postúpenia veci, ale ktoré sa nenachádzajú v referenčnom lieku, nemajú žiadny vplyv na biologickú rovnocennosť týchto liekov v podmienkach užívania nalačno.

Vzhľadom na to, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje, ktoré dokazujú, že tolperizón je vysoko rozpustná a vysoko permeabilná účinná látka, rozpustnosť ani rozpúšťanie sa nepovažovali za limitujúci faktor v súvislosti s absorpciou *in vivo*. Väčšina členov výboru CHMP súhlasila s tým, že rozdiely v rozpúšťaní *in vivo* medzi jednotlivými formami budú pravdepodobne menej zjavné a ťažšie pozorovateľné v podmienkach užívania lieku s jedlom, keďže čas vyprázdnenia žalúdka je dlhší pri užívaní s jedlom ako pri užívaní nalačno. Preto sa usúdilo, že štúdie biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku nalačno budú zrejme citlivejšie na zistenie rozdielov medzi jednotlivými formami lieku.

Výbor CHMP poznamenal, že pomocné látky manitol a betaín, ktoré sa nachádzajú v lieku, ktorý je predmetom postúpenia veci, ale ktoré sa nenachádzajú v referenčnom lieku, nemajú žiadny vplyv na biologickú rovnocennosť týchto liekov v podmienkach užívania nalačno. Keďže účinok týchto pomocných látok by sa v prítomnosti jedla znížil, považovalo sa za nepravdepodobné, že účinok takých pomocných látok ako je manitol bude väčší v podmienkach užívania lieku s jedlom v porovnaní s užívaním nalačno vzhľadom na to, že účinok manitolu je založený na osmóze.

Uskutočnili sa tiež konzultácie s pracovnou skupinou pre farmakokinetiku (PKWP), aby sa zistilo, či sú k dispozícii nejaké vedecké argumenty, či tolperizón (klasifikovaný ako vysoko variabilný liek, keďže variabilita C_{max} pre referenčný liek u jedinca bola 46,99 %) prejavuje biologickú rovnocennosť v podmienkach užívania nalačno alebo s jedlom. Keďže nie sú k dispozícii žiadne dôkazy, že účinok jedla závisí od formy lieku a forma lieku je konvenčná, niektorí členovia skupiny PKWP usúdili, že štúdia biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku nalačno je v tomto prípade prijateľná. Iní členovia skupiny PKWP dospeli k názoru, že štúdia v podmienkach užívania lieku s jedlom nie je potrebná len v prípade, ak je známe, že jedlo má účinok len na pečeň, čo sa však nepovažovalo za dostatočne podporené, a keďže účinok jedla na tolperizón sa považoval za významne vysoký, mala by sa uskutočniť štúdia v podmienkach užívania s jedlom.

Vzhľadom na všetky predložené dôkazy a argumenty väčšina členov výboru CHMP poznamenala, že biologická rovnocennosť sa preukázala v podmienkach užívania tolperizónu nalačno, pričom tolperizón je vysoko rozpustná a vysoko permeabilná účinná látka, čo dokazuje vysokú interpersonálnu variabilitu. Keďže nie sú k dispozícii žiadne dôkazy, že účinok jedla závisí od formy lieku, väčšina členov výboru CHMP dospela k záveru, že štúdie biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku nalačno, ktoré sa považujú za najcitlivejšie, by v tomto konkrétnom prípade mohli poskytnúť dostatočný dôkaz na vyvodenie záveru o biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku nalačno aj spolu s jedlom.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Kedže

- výbor vzal na vedomie oznámenie o postúpení veci, ktoré iniciovalo Maďarsko podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES, pričom Nemecko malo námietky, ktoré sa považovali za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie,
- výbor preskúmal odpovede, ktoré predložil žiadateľ na vyriešenie otázok vznesených v súvislosti s biologickou rovnocennosťou lieku Merisone s referenčným liekom,
- výbor dospel k názoru, že výsledky predložených štúdií biologickej rovnocennosti preukázali, že liek Merisone 50 mg a 150 mg tablety je biologicky rovnocenný s referenčným liekom Mydeton 50 mg a 150 mg tablety v podmienkach užívania lieku nalačno,
- výbor preto väčšinovým rozhodnutím dospel k záveru, že štúdie biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku nalačno poskytujú dostatočný dôkaz na vyvodenie záveru o biologickej rovnocennosti aj v podmienkach užívania lieku s jedlom, keďže liek Merisone obsahuje vysoko rozpustnú a vysoko permeabilnú účinnú látku, a z farmakokinetických princípov a presvedčivých experimentálnych dôkazov vyplýva, že účinok jedla na túto účinnú látku nezávisí od formy lieku.

Výbor CHMP odporučil vydať povolenie na uvedenie na trh, a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú konečné verzie dosiahnuté počas postupu koordinačnej skupiny pre liek Merisone a súvisiace názvy (pozri prílohu I).