

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za pozitivno mnenje

Znanstveni zaključki

Zdravilna učinkovina v zdravilu Merisone je tolperizonijev klorid, mišični relaksant, ki deluje na osrednje živčevje in je indiciran za simptomatsko zdravljenje spastičnosti, ki je posledica možganske kapi, pri odraslih. Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Merisone je bila predložena v skladu s členom 10(1) Direktive 2001/83/ES (tj. generična vloga) *in je temeljila* na referenčnem zdravilu Mydeton (Gedeon Richter Plc).

Predlagatelj je poudaril, da v času izvajanja bioekvivalenčnih študij povzetek glavnih značilnosti zdravila za referenčno zdravilo ni vseboval nobenih priporočil v zvezi s hrano niti navedbe o tem, da je vpliv hrane pomemben. Vendar so kasneje ugotovili, da hrana pomembno vpliva na biološko uporabnost tolperizona, zato je bila ta ugotovitev ob predložitvi vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki je predmet te napotitve¹, ustrezno vključena v povzetek glavnih značilnosti zdravila za referenčno zdravilo. Informacije, ki so bile vključene v povzetek glavnih značilnosti zdravila za tolperizon, so temeljile na dveh dobro zasnovanih študijah, izvedenih z različnimi formulacijami tablet, ki sta pokazali, da hrana, bogata z maščobami, poveča biološko uporabnost tolperizona za približno 100 % v primerjavi z zaužitjem na tešče.

Zadevna država članica, ki je izrazila pomisleke, je menila, da ni nujno, da podoben obseg vpliva hrane, ki so ga opazili pri dveh različnih zdravilih, omenjenih zgoraj, velja tudi za to generično formulacijo, saj ni bilo dokazano, da je vpliv hrane značilen za zdravilno učinkovino, in ni zgolj dejavnik, povezan s formulacijo. Poleg tega je trdila, da še vedno obstajajo resni pomisleki glede tega, ali bi v tem primeru preiskovano zdravilo (za katerega se priporoča jemanje skupaj s hrano) bilo biološko enakovredno v pogojih na poln želodec, saj so bili rezultati bioekvivalenčnih študij v pogojih na tešče na meji. Država članica, ki je izrazila pomisleke, je zato menila, da bioekvivalenčni študiji v pogojih na tešče, predloženi za 50- in 150-miligramske tablete tolperizona, ne zadostujeta in da je treba biološko enakovrednost dokazati v pogojih na poln želodec.

Med napotitvenim postopkom skupine CMDh², ki je sledil postopku z medsebojnim priznavanjem, ni bilo mogoče doseči soglasja, saj je omenjena država članica vztrajala pri pomisleku, ki bi lahko bil povezan z resnim tveganjem za javno zdravje. Skupina CMDh je zato zadevo napotila na odbor CHMP na podlagi napotitvenega postopka iz člena 29(4).

Povzetek glavnih značilnosti zdravila za referenčno zdravilo ni vseboval nobenih priporočil glede hrane niti navedbe o vplivu hrane, zato sta bili k vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki je bila predložena za Merisone, priloženi dve bioekvivalenčni študiji s 50- in 150-miligramskimi filmsko obloženimi tabletami tolperizona, ki so ju izvedli v pogojih na tešče, v vsaki pa je sodelovalo 52 prostovoljcev. Biološko enakovrednost so dokazali pri primarnih farmakokinetičnih parametrih, tj. AUC in C_{maks} , v študiji s 150-miligramsko tableto, kjer je bil 90-odstotni IZ znotraj zahtevanih mejnih vrednosti 80–125 %. V študiji s 50-miligramsko tableto biološke enakovrednosti niso dokazali, saj je bila zgornja meja C_{maks} zunaj zgornje meje razpona, tj. 125,49 %.

Zadevna država članica, ki je izrazila pomisleke, je menila, da so rezultati bioekvivalenčnih študij na meji, vendar je predlagatelj ugovarjal, da je bila druga bioekvivalenčna študija izvedena kot študija s ponovitvami, ki je pokazala, da je tolperizon zelo spremenljivo zdravilo – spremenljivost C_{maks} referenčnega zdravila pri posamezniku je bila 46,99-odstotna. Ker je bil koeficient spremenljivosti pri posamezniku višji od 30 %, je predlagatelj menil, da bi lahko v skladu z veljavnimi smernicami o

¹ V skladu z izidom napotitvenega postopka v skladu s členom 31 za zdravila, ki vsebujejo tolperizon, za katerega je bil sklep Komisije sprejet januarja 2013.

² Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini

bioekvivalenci za dokaz bioekvivalence uporabili širši razpon mejnih vrednosti, v tem primeru 71,25 %–140,35 %.

Člani odbora CHMP so se na podlagi rezultatov predloženih bioekvivalenčnih študij strinjali, da so 50- in 150-miligramske tablete zdravila Merisone biološko enakovredne 50- in 150-miligramskim tabletam referenčnega zdravila Mydeton (Gedeon Richter Plc) v pogojih na tešče.

Odbor CHMP je upošteval tudi, da pomožni snovi manitol in betain, ki ju vsebuje zdravilo, ki je predmet napotitve, ne pa tudi referenčno zdravilo, nista vplivali na biološko enakovrednost teh zdravil v pogojih na tešče.

Glede na to, da so podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, pokazali, da je tolperizon lahko topna in zelo permeabilna zdravilna učinkovina, se niti topnost niti raztapljanje ne štejeta za omejitveni dejavnik v smislu absorpcije *in vivo*. Večina članov odbora CHMP se je strinjala, da so razlike v raztapljanju *in vivo* med formulacijama v pogojih na poln želodec verjetno manj očitne in jih je težje opaziti, saj je čas prehajanja skozi želodec v pogojih na poln želodec daljši kot v pogojih na tešče. Zato so ocenili, da je mogoče pričakovati, da so bioekvivalenčne študije v pogojih na tešče bolj občutljive za zaznavanje razlik med formulacijami.

Odbor CHMP je upošteval, da pomožni snovi manitol in betain, ki ju vsebuje zdravilo, ki je predmet napotitve, ne pa tudi referenčno zdravilo, nista vplivali na biološko enakovrednost teh zdravil v pogojih na tešče. Ker bi se učinek teh pomožnih snovi ob prisotnosti hrane zmanjšal, so menili, da ni verjetno, da bi bil vpliv pomožnih snovi, kot je manitol, v pogojih na poln želodec večji kot v pogojih na tešče, saj učinek manitola temelji na osmotskem učinku.

Posvetovali so se tudi z delovno skupino za farmakokinetiko in jo zaprosili za mnenje o tem, ali obstajajo kakršni koli znanstveni argumenti, ki podpirajo sklep, da se lahko biološka enakovrednost tolperizona (ki je zelo spremenljivo zdravilo, saj je bila spremenljivost Cmaks referenčnega zdravila pri posamezniku 46,99-odstotna) dokaže v pogojih na tešče ali na poln želodec. Ker ni na voljo nobenih dokazov o tem, da je vpliv hrane odvisen od formulacije, in ker gre za običajno formulacijo, so nekateri člani delovne skupine za farmakokinetiko menili, da je bioekvivalenčna študija v pogojih na tešče v tem primeru sprejemljiva. Preostali člani delovne skupine za farmakokinetiko pa so menili, da študija v pogojih na poln želodec ne bi bila potrebna samo, če bi bilo dokazano, da je vpliv hrane povezan izključno z jetri, za kar pa ni zadostnih dokazov, in da bi bilo glede na to, da je bil vpliv hrane na tolperizon ocenjen kot precejšen, treba izvesti študijo v pogojih na poln želodec.

Ob upoštevanju vseh predstavljenih dokazov in argumentov je večina članov odbora CHMP izpostavila, da je bila biološka enakovrednost tolperizona dokazana v pogojih na tešče, pri čemer je tolperizon lahko topna in zelo permeabilna zdravilna učinkovina z dokazano veliko spremenljivostjo pri posamezniku. Glede na to, da ni dokazov o tem, da je vpliv hrane odvisen od formulacije, je večina članov odbora CHMP zaključila, da sta bioekvivalenčni študiji, izvedeni v pogojih na tešče, ki veljajo za najobčutljivejše, zagotovili zadostne dokaze, da je mogoče zaključiti, da je v tem primeru zdravilo biološko enakovredno tako v pogojih na tešče kot na poln želodec.

Podlaga za pozitivno mnenje

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je upošteval obvestilo o napotitvenem postopku, ki ga je sprožila Madžarska skladno s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES in v katerem je Nemčija izrazila pomisleke, ki bi lahko bili povezani z resnim tveganjem za javno zdravje;
- odbor je pregledal odgovore, ki jih je predložil predlagatelj, da bi razrešil odprta vprašanja v zvezi z biološko enakovrednostjo zdravila Merisone in referenčnega zdravila;
- odbor CHMP je menil, da so rezultati predloženih bioekvivalenčnih študij pokazali, da so 50- in 150-miligramske tablete zdravila Merisone biološko enakovredne 50- in 150-miligramskim tabletam referenčnega zdravila Mydeton v pogojih na tešče;
- odbor je zato z večino zaključil, da sta bioekvivalenčni študiji, izvedeni v pogojih na tešče, zagotovili zadostne dokaze, da je mogoče sklepati o biološki enakovrednosti tudi v pogojih na poln želodec, saj zdravilo Merisone vsebuje lahko topno in zelo permeabilno zdravilno učinkovino, načela farmakokinetike in prepričljivi eksperimentalni dokazi pa kažejo, da vpliv hrane na to zdravilno učinkovino ni odvisen od formulacije;

je odbor CHMP priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostanejo enaki kot zadnje različice, dogovorjene med postopkom Usklajevalne skupine, za zdravilo Merisone in povezana imena (glejte Prilogo I).