

## **Bilag II**

*Videnskabelige konklusioner og begrundelse for den positive udtalelse*

## **Videnskabelige konklusioner**

Det aktive stof i Myoson er tolperisonhydrochlorid, som er et muskelafslappende middel, der er indiceret til symptomatisk behandling af postapoplektisk spasticitet hos voksne. Ansøgningen om markedsføringstilladelse for Myoson blev indgivet i henhold til artikel 10, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF (dvs. en generisk ansøgning) med Mydeton (Gedeon Richter Plc) som referencelægemiddel.

Ansøgeren fremhævede, at på tidspunktet for udførelsen af bioækvivalensundersøgelserne indeholdt produktresuméet for referencelægemidlet ingen anbefalinger om fødeindtagelse eller omtale af betydningen heraf. Det er imidlertid senere fastslået, at fødeindtagelse har væsentlig indvirkning på biotilgængeligheden af tolperison. Dette fremgik af produktresuméet for referencelægemidlet på ansøgningstidspunktet for den markedsføringstilladelse, som denne indbringelse vedrører<sup>1</sup>. De oplysninger, der blev indført i produktresuméet for tolperison, byggede på to veltilrettelagte undersøgelser med forskellige tabletformuleringer, som viste, at et fedtrigt måltid øger biotilgængeligheden af tolperison med ca. 100 % i forhold til fastende tilstand.

Den indsigende berørte medlemsstat fandt, at den lighed, der er påvist mellem de to forskellige ovennævnte produkter hvad angår omfanget af effekten af fødeindtagelse, ikke nødvendigvis gør sig gældende for denne generiske formulering, da det ikke er påvist, at virkningen af fødeindtagelse er en egenskab ved det aktive stof og ikke en formuleringsbetinget faktor. Desuden blev det fremført, at der tilbagesod alvorlige betænkeligheder med hensyn til, om testproduktet (som anvises at skulle indtages sammen med et måltid) i dette tilfælde er bioækvivalent under postprandiale betingelser, i betragtning af, at resultaterne af bioækvivalensundersøgelserne i fastende tilstand lå på grænsen. Den indsigende medlemsstat fandt derfor, at de to bioækvivalensundersøgelser, der var forelagt med 50 og 150 mg tolperison tabletter i fastende tilstand, var utilstrækkelige, og at der burde påvises bioækvivalens under postprandiale betingelser.

Ved den indbringelsesprocedure for CMDh<sup>2</sup>, der efterfulgte den gensidige anerkendelsesprocedure, var det ikke muligt at nå til enighed, da den indsigende medlemsstat fastholdt sin indsigelse, som blev anset for at udgøre en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed. CMDh indbragte derfor sagen for CHMP ved en artikel 29, stk. 4-indbringelsesprocedure.

Da produktresuméet for referencelægemidlet ikke indeholdt anbefalinger om fødeindtagelse og ikke omtalte en effekt af fødeindtagelse, indeholdt ansøgningen om markedsføringstilladelse for Myoson to bioækvivalensundersøgelser, der blev udført med filmovertrukne tabletter med tolperison, 50 og 150 mg, begge med 52 forsøgspersoner under fastende betingelser. For de primære farmakokinetiske parametre, dvs. AUC og C<sub>max</sub>, blev der påvist bioækvivalens af 150 mg tabletten, idet 90 % sikkerhedsintervallet lå inden for de foreskrevne grænser 80-125 %. I undersøgelsen med 50 mg-tabletten blev der ikke påvist bioækvivalens, da den øvre grænse for C<sub>max</sub> var 125,49 %, dvs. uden for den foreskrevne værdi.

Skønt den indsigende medlemsstat anså resultaterne af bioækvivalensundersøgelserne for at være på grænsen, fremførte ansøgeren, at designet af den anden bioækvivalensundersøgelse var en gentagelse, og at undersøgelsen viste, at tolperison er omfattet af stor variation – den intraindividuelle variabilitet af C<sub>max</sub> for referencelægemidlet var 46,99 %. Da variationskoefficienten for den intraindividuelle variation er over 30 %, mente ansøgeren, at der i henhold til de gældende retningslinjer for bioækvivalensundersøgelser kunne have været påvist bioækvivalens med udvidede grænser, i dette tilfælde 71,25 %-140,35 %.

---

<sup>1</sup> I henhold til resultatet af en artikel i 31-indbringelsesprocedure for lægemidler indeholdende tolperison, for hvilke der blev vedtaget en kommissionsbeslutning i januar 2013.

<sup>2</sup> Koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure - lægemidler til mennesker

På grundlag af de forelagte bioækvivalensundersøgelser fandt CHMP's medlemmer derfor, at tabletterne med tolperison, 50 og 150 mg ved fastende indtagelse er bioækvivalente med referencelægemidlet Mydeton, tabletter, 50 og 150 mg (Gedeon Richter Plc).

CHMP bemærkede også, at hjælpestofferne mannitol og betain, som fandtes i produktet omfattet af indbringelsen, men ikke i referencelægemidlet, var uden indflydelse på bioækvivalensen af disse produkter ved fastende indtagelse.

I betragtning af, at markedsføringstilladelsesindehaverne havde forelagt data, der viste, at tolperison er højopløseligt og meget permeerende, kan hverken opløselighed eller opløsning anses for at være en begrænsende faktor for in vivo-absorptionen. Størstedelen af CHMP's medlemmer fandt, at forskelle mellem formuleringers in vivo-opløselighed normalt er mindre fremtrædende og vanskeligere at iagttage under postprandiale betingelser, da den gastriske tømningstid er længere i postprandial end i fastende tilstand. Fastende bioækvivalensundersøgelser måtte derfor forventes at være mere følsomme over for forskelle betinget af formuleringen.

CHMP bemærkede at hjælpestofferne mannitol og betain, der fandtes i produktet omfattet af indbringelsen, men ikke i referencelægemidlet, var uden indflydelse på den fastende bioækvivalens af disse produkter. Da virkningen af disse hjælpestoffer vil blive udtyndet ved tilstedeværelse af føde, blev det fundet usandsynligt, at hjælpestoffer såsom mannitol ville have større betydning under postprandiale end under fastende betingelser, da virkningen af mannitol skyldes dets osmotiske effekt.

Derudover blev arbejdsgruppen vedrørende farmakokinetik (PKWP) anmodet om at udtale sig om en eventuel videnskabelig begrundelse for at forvente bioækvivalens i enten fastende eller postprandial tilstand af tolperison (der klassificeres som et stærkt variabelt lægemiddel, da den intraindividuelle variabilitet af C<sub>max</sub> for referencelægemidlet var 46,99 %). Da der ikke er evidens for, at effekten af fødeindtagelse er formuleringsafhængig, og da formuleringen er konventionel, kunne nogle medlemmer af PKWP acceptere en fastende bioækvivalensundersøgelse i dette tilfælde. Andre medlemmer af PKWP var den opfattelse, at en postprandial undersøgelse kun var overflødig, hvis virkningen af fødeindtagelse udelukkende var hepatisk, hvilket der imidlertid ikke fandtes at være tilstrækkeligt grundlag for. Da effekten af fødeindtagelse for tolperison blev anset for tilstrækkelig stor til at have betydning, burde der have været udført en postprandial undersøgelse.

Under hensyn til al den fremførte evidens og argumentation konstaterede et flertal af udvalgets medlemmer, at der var påvist fastende bioækvivalens for tolperison, som er højopløseligt og højpermeabelt og udviser stor intraindividuel variation. Da der ikke er evidens for, at virkningen af fødeindtagelse afhænger af formuleringen, konkluderede et flertal i CHMP, at bioækvivalensundersøgelser i fastende tilstand (som anses for den mest følsomme betingelse) i dette tilfælde er tilstrækkelig evidens som grundlag for en konklusion om bioækvivalens i både fastende og postprandial tilstand.

## ***Begrundelse for den positive udtalelse***

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede den indbringelse, der var indledt af Ungarn i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2000/83/EF, under hvilken Tyskland rejste indvendinger, som blev anset for at være en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed,
- udvalget gennemgik ansøgerens besvarelse af de rejste spørgsmål om bioækvivalensen af Myoson med referencelægemidlet,
- udvalget fandt, at de forelagte bioækvivalensundersøgelser viste, at Myoson, tabletter, 50 og 150 mg, under fastende betingelser var bioækvivalente med referencelægemidlet Mydeton, tabletter, 50 og 150 mg,
- udvalget konkluderede derfor ved en flertalsafgørelse, at de udførte fastende bioækvivalensundersøgelser giver tilstrækkelig evidens til at drage konklusioner om bioækvivalens også i postprandial tilstand, eftersom Myoson indeholder et højløseligt og højpermeabelt aktivt stof, og eftersom farmakokinetiske principper og overbevisende eksperimentel evidens viser, at effekten af fødeindtagelse for tolperison er uafhængig af formuleringen,

anbefalede CHMP udstedelse af markedsføringstilladelsen, for hvilken produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen er uændrede svarende til den endelige version, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen for Myoson og relaterede navne (se bilag I).