

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till positivt yttrande

Vetenskapliga slutsatser

Den aktiva substansen i Merisone är tolperisonhydroklorid, som är ett centralverkande muskelavslappnande medel indicerat för symtomatisk behandling av spasticitet efter stroke hos vuxna. Ansökan om godkännande för försäljning av Merisone lämnades in enligt artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG (dvs. en generisk ansökan), i förhållande till referensläkemedlet Mydeton (Gedeon Richter Plc).

Sökanden betonade att produktresumén för referensläkemedlet vid tiden för utförandet av bioekvivalensstudierna inte innehöll några rekommendationer om föda eller nämnde att födoeffekten var signifikant. På senare tid har dock födans effekt på tolperisons biotillgänglighet fastställts vara signifikant och detta återgavs även i referensläkemedlets produktresumé vid tiden för inlämnandet av ansökan om godkännande för försäljning som omfattas av denna hänskjutning¹. Informationen som infördes i produktresumén för tolperison byggde på två väldesignade studier som utfördes med olika tablettberedningar, vilka visade att fettrik föda, jämfört med fastande tillstånd, ökar biotillgängligheten av tolperison med omkring 100 procent.

Den invändande berörda medlemsstaten ansåg att en liknande storlek på födoeffekten som visades för de två olika produkterna här ovan, inte behöver gälla för denna generiska beredning eftersom det inte har bevisats att födoeffekten är en egenskap hos den aktiva substansen och inte en beredningsrelaterad faktor. Dessutom hävdades det att allvarliga farhågor kvarstod om huruvida testprodukten i detta fall (som bör tas tillsammans med föda) skulle vara bioekvivalent efter intag av föda, med tanke på att resultaten av bioekvivalensstudierna i fastande tillstånd var gränsfall. Den invändande medlemsstaten ansåg därför att de två bioekvivalensstudier som lämnats in med 50 och 150 mg tolperison-tabletter i fastande tillstånd inte var tillräckliga, och att bioekvivalens bör påvisas efter intag av föda.

Under CMD(h):s² hänskjutningsförfarande efter förfarandet för ömsesidigt erkännande kunde inget samförstånd nås eftersom den invändande medlemsstaten stod fast vid sin invändning, som antogs representera en potentiell allvarlig folkhälsorisk. CMD(h) hänsköt därför frågan till CHMP genom ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 29.4.

Eftersom produktresumén för referensläkemedlet inte innehöll några rekommendationer om föda eller nämnde en födoeffekt, innehöll ansökan om godkännande för försäljning som lämnades in för Merisone två bioekvivalensstudier med 50 och 150 mg tolperison filmdragerade tabletter som utförts i fastande tillstånd med 52 frivilliga i varje studie. Bioekvivalens påvisades för de primära farmakokinetiska parametrarna, dvs. AUC och C_{max} , i studien med 150 mg-tabletten, eftersom de 90-procentiga konfidensintervallen låg innanför de nödvändiga gränserna på 80-125 procent. I studien med 50 mg-tabletten påvisades ingen bioekvivalens eftersom den övre gränsen för C_{max} överskred det övre intervallet, dvs. 125,49 procent.

Även om den invändande berörda medlemsstaten ansåg att resultaten av bioekvivalensstudierna var gränsfall, menade sökanden att den andra bioekvivalensstudien var en upprepningsstudie som visade att tolperison var ett mycket variabelt läkemedel - C_{max} för referensläkemedlets inomindividuell variabilitet var 46,99 procent. Eftersom den inomindividuell variationskoefficienten överskrider 30 procent menade sökanden att utökade gränser kunde ha använts för att påvisa bioekvivalens enligt den aktuella bioekvivalensriktlinjen, vilka i detta fall skulle ha varit 71,25 procent – 140,35 procent.

¹ Efter resultatet av ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 om tolperison-innehållande läkemedel, för vilket ett kommissionsbeslut antogs i januari 2013.

² Samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h))

Baserat på resultaten av de inlämnade bioekvivalensstudierna kom CHMP:s ledamöter därför överens om att Merisone 50 och 150 mg tabletter är bioekvivalenta med referensläkemedlet Mydeton 50 och 150-mg tabletter (Gedeon Richter Plc) i fastande tillstånd.

CHMP noterade även att hjälpämnenäna mannitol och betain, som finns i produkten som var föremål för hänskjutningsförfarandet men inte i referensläkemedlet, inte hade någon effekt på bioekvivalensen för dessa produkter i fastande tillstånd.

Eftersom innehavaren av godkännande för försäljning hade lämnat in data som visade att tolperison är en lättlöslig och högpermeabel aktiv substans ansågs varken löslighet eller upplösning vara en begränsande faktor när det gäller *in vivo*-absorption. De flesta av CHMP:s ledamöter var överens om att upplösningsskillnader *in vivo* mellan beredningar troligen är mindre tydliga och svårare att observera efter intag av föda eftersom den gastriska tömningstiden är längre efter intag av föda än i fastande tillstånd. Därför fastslogs det att fastande bioekvivalensstudier kan förväntas vara känsligare när det gäller att upptäcka beredningsskillnader.

CHMP noterade att hjälpämnenäna mannitol och betain som finns i den produkt som var föremål för hänskjutningen men inte i referensläkemedlet inte hade någon effekt på bioekvivalensen för dessa produkter i fastande tillstånd. Eftersom effekten av dessa hjälpämnen skulle vara utspädd i närvaro av föda verkade det inte troligt att hjälpämnen såsom mannitol skulle vara större efter intag av föda jämfört med i fastande tillstånd, med tanke på att effekten av mannitol bygger på dess osmotiska effekt.

Arbetsgruppen för farmakokinetik (Pharmacokinetics Working Party, PKWP) rådfrågades även för synpunkter på huruvida det finns något vetenskapligt skäl till att tolperison (klassificerat som ett mycket variabelt läkemedel eftersom den inomindividuell variabiliteten av referensläkemedlets C_{max} låg på 46,99 procent) kan alternativt visa bioekvivalens i antingen fastande tillstånd eller efter intag av föda. Eftersom det inte finns några belägg för att födoeffekten är beredningsberoende och att beredningen är traditionell, fann vissa av PKWP:s ledamöter att det var möjligt att i detta fall acceptera en bioekvivalensstudie i fastande tillstånd. Andra av PKWP:s ledamöter fann att en studie efter intag av föda inte skulle ha varit nödvändig endast om födoeffekterna var kända för att vara rent hepatiska, vilket de dock ansåg saknades tillräckligt stöd för, och eftersom effekten av föda för tolperison ansågs vara särskilt hög, borde en studie efter intag av föda ha utförts.

Efter att ha beaktat samtliga belägg och framförda argument noterade de flesta av CHMP:s ledamöter att bioekvivalens hade påvisats i fastande tillstånd för tolperison, som är en lättlöslig och högpermeabel aktiv substans och uppvisar hög inomindividuell variabilitet. Eftersom det inte finns några belägg för att födoeffekten är beredningsberoende drog de flesta av CHMP:s ledamöter slutsatsen att bioekvivalensstudierna som utförts i fastande tillstånd, som ses som det känsligaste tillståndet, skulle ge tillräckliga belägg för att i just detta fall dra en slutsats om bioekvivalensen i både fastande tillstånd och efter intag av föda.

Skäl till positivt yttrande

Med hänsyn till att

- kommittén har övervägt anmälan om hänskjutning som inleddes av Ungern enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG där Tyskland väckte invändningar som ansågs vara en potentiell allvarlig folkhälsorisk,
- kommittén har granskat svaren som sökanden lämnade in för att ta upp frågorna gällande bioekvivalensen för Merisone i förhållande till referensläkemedlet,
- fann kommittén att resultaten av de inlämnade bioekvivalensstudierna visade att Merisone 50 och 150 mg tabletter var bioekvivalenta med referensläkemedlet Mydeton 50 och 150-mg tabletter i fastande tillstånd.
- Därför antog kommittén med majoritetsbeslut att de bioekvivalensstudier som utförts i fastande tillstånd ger tillräckliga belägg för att dra en slutsats om bioekvivalensen också efter intag av föda eftersom Merisone innehåller en löslig och högpermeabel aktiv substans, och eftersom födoeffekten för denna aktiva substans enligt farmakokinetiska principer och övertygande experimentella belägg är oberoende av beredning.

CHMP har rekommenderat att godkännande för försäljning beviljas, för vilket produktresumén, märkningen och bipacksedeln kvarstår i enlighet med de slutgiltiga versioner som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande, för Merisone och associerade namn (se bilaga I).