



Til Høringsparterne på vedlagte høringsliste

01-07-2022
Sagsnr. 2022063187
Reference Sameer Kohli
T +45 44889336
E sko@dkma.dk

Ændring af vejledning om kriterier for Lægemiddelstyrelsens vurdering af bioækvivalens med henblik på generisk substitution

Vedlagt fremsendes udkast til ændring af vejledning om kriterier for Lægemiddelstyrelsens vurdering af bioækvivalens med henblik på generisk substitution i høring.

Fampyra er formuleret som depottabletter á 10 mg. Indikationen er ifølge Produktresuméet (pkt. 4.1):

”Fampyra er indiceret til forbedring af gangen hos voksne patienter med multipel sklerose (MS) med gangbesvær (EDSS 4-7).”

Anbefalet dosis er ifølge Produktresuméet (pkt. 4.2):

”Den anbefalede dosis er én 10 mg tablet, to gange dagligt, som tages med 12 timers mellemrum (én tablet om morgenen og én tablet om aftenen). Fampyra bør ikke tages hyppigere eller i højere doser end anbefalet (se pkt. 4.4). Tabletterne skal ikke indtages i forbindelse med et måltid (se pkt. 5.2).”

Det fremgår af Produktresuméet (pkt. 5.2), at fampridin har et snævert terapeutisk indeks. Desuden blev det i registreringsstudierne observeret, at *”Der er et tydeligt forhold mellem C_{max} og dosisrelaterede bivirkninger.”*

Dette betyder, at selv små ændringer i C_{max} kan medføre betydelige, kliniske ændringer i bivirkningsprofilen (hvilket er samme årsag til, at det ikke anbefales at tage Fampyra i forbindelse med et måltid, se posologien ovenfor). Dette skal sammenholdes med, at kendte bivirkninger til behandling med fampridin foruden diverse infektioner er reduktion i hvide blodlegemer, alvorlige overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktisk reaktion) (ikke almindelig, $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), krampeanfald (ikke almindelig, $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), dyspnø (almindelig, $\geq 1/100$ til $< 1/10$) og angst (almindelig, $\geq 1/100$ til $< 1/10$) (Produktresuméet pkt. 4.8).

Endvidere er det i Produktresuméet (pkt. 4.3) noteret at:

”Den øgede forekomst af svimmelhed eller balanceforstyrrelser set med Fampyra kan resultere i en øget risiko for fald.”

Ved overdosering kan der ses kramper og hjertearytmi (f.eks. supraventrikulær takykardi og bradykardi) og ventrikulær takykardi som en konsekvens af potentiel QT-forlængelse (Produktresuméet pkt. 4.9).

På baggrund af ovenstående vurderes det, at selv små ændringer i C_{max} kan ændre bivirkningsprofilen, hvilket kan være til stor gene og ultimativt til fare for patienten. G-substitution bør derfor efter Lægemiddelstyrelsens opfattelse vurderes efter et snævert terapeutisk interval. Således bør 90%-konfidensintervallet i bioækvivalensundersøgelser for ratio test versus reference for hhv. AUC og C_{max} ligge inden for 90,00-111,11%.

Lægemiddelstyrelsen har i vedhæftede udkast revideret vejledningen om kriterier for Lægemiddelstyrelsens vurdering af bioækvivalens med henblik på generisk substitution i overensstemmelse hermed.

Anmodning om bemærkninger

Lægemiddelstyrelsen anmoder om at modtage eventuelle bemærkninger til udkastet til vejledning senest onsdag den 31. august 2022.

Eventuelle bemærkninger bedes fremsendt til livi@dkma.dk og sko@dkma.dk med angivelse af sagsnummer 2022063187.

Eventuelle spørgsmål vedrørende udkastet til vejledning kan rettes til chefkonsulent Sameer Kohli på tlf. nr. 44 88 93 36 eller på mail sko@dkma.dk.

Der vedhæftes en fortegnelse over hørte organisationer og myndigheder mv.

Med venlig hilsen

Sameer Kohli
Chefkonsulent