

Liite II

Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja myönteisen lausunnon perusteet

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Methylphenidate Hexal ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Methylphenidate Hexal, jonka vaikuttava aine on metyyliifenidaattihydrokloridi, on osmoottisesti säädelty, kalvopäällysteinen depottabletti, jossa on kaksikerroksinen ydin. Valmiste on kaksivaiheinen depotvalmiste, jossa on välittömän vapautumisen (IR) vaihe ja hitaan vapautumisen (PR) vaihe.

Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg ja 54 mg) on tarkoitettu 6–18-vuotiaiden lasten tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) hoitoon. Valmiste otetaan kerran vuorokaudessa aamulla. Se voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Methylphenidate Hexalia koskeva hakemus perustuu sen ja vertailuvalmisteen välistä biologista samanarvoisuutta käsittelevään tutkimukseen.

Lääkevalmisteesta Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg -tabletit keskinäisen tunnustamismenettelyn kautta tehty toistuvaa käyttöä koskeva myyntilupahakemus on direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohdan mukainen geneerinen lupahakemus. Methylphenidate Hexalia koskeva hakemus perustuu siis sen ja vertailuvalmisteen välistä biologista samanarvoisuutta käsittelevään tutkimukseen.

Saksa ja Alankomaat esittivät toistuvaa käyttöä koskevan keskinäisen tunnustamismenettelyn aikana, ettei biologista samanarvoisuutta ole osoitettu hakemuksen kohteena olevan valmisteen ja vertailuvalmisteen välillä ruoan yhteydessä otettuna käytettäessä osittaista metriikkaa (eli suurin pitoisuus (0–2 h) ($C_{\max(0-2h)}$), käyrän alla oleva ala ($AUC_{(0-2h)}$), $C_{\max(2-24h)}$, $AUC_{(2-24h)}$). Ruoan yhteydessä ottamista koskeva tutkimus ei täyttänyt myyntiluvan biologista samanarvoisuutta koskevia perusehtoja välittömän vapautumisvaiheen osalta ($AUC_{(0-2h)}$ ja $C_{\max(0-2h)}$). Osittaisen metriikan käyttö ruoan yhteydessä ottamista koskevassa tutkimuksessa katsottiin tarpeelliseksi, koska vertailuvalmiste voidaan ottaa myös ruoan kanssa. Tämän vuoksi biologinen samanarvoisuus ruoan kanssa otettuna on osoitettava kummassakin imeytymisvaiheessa (IR ja PR). Lisäksi suurinta annosvahvuutta 54 mg ruoan kanssa otettuna koskevan tutkimuksen ekstrapolaatiota pienempiin vahvuuksiin ei pidetty hyväksyttävänä.

Toistuvan käytön keskinäinen tunnustamismenettely lopetettiin päivänä 210. Suurin osa asianosaisista jäsenvaltioista hyväksyi viitejäsenvaltion arviointilausunnon johtopäätökset lukuun ottamatta Saksaa ja Alankomaita, jotka nostivat esiin mahdollisen vakavan riskin kansanterveydelle (PSRPH). Tämän vuoksi keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmässä (CMD(h)) käynnistettiin lausuntomenettely. Suurinta Saksan ja Alankomaiden esiin nostamaa huolenaihetta ei pystytty ratkaisemaan CMD(h)-menettelyssä, ja siksi asia siirrettiin lääkevalmistekomitean käsiteltäväksi.

Asiakirjan Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party (EMA/618604/2008 Rev. 7. 13 February 2013) (Kysymyksiä ja vastauksia: lausuntoja farmakokinetiikan työryhmälle osoitetuista erityiskysymyksistä) mukaan geneerisen, kaksivaiheisen depotvalmisteen samanarvoisuus vertailuvalmisteen kanssa on osoitettava sekä imeytymismäärän että imeytymisnopeuden osalta (jotka vastaavat AUC- ja C_{\max} -arvoja perinteisissä biologista samanarvoisuutta koskevissa kriteereissä) erikseen sekä välittömän että hitaan vapautumisvaiheen osalta:

- Ensimmäisessä vaiheessa samanarvoisuus on arvioitava katkaistun AUC-arvon perusteella arvosta $t=0$ rajakohtaan, joka kuvaa välittömän vapautumisen annosfraktiota, ja ensimmäisen vaiheen C_{\max} -arvon perusteella.
- Toisessa vaiheessa samanarvoisuus on arvioitava AUC-arvon perusteella rajakohdasta havaintojakson loppuun ja toisen vaiheen C_{\max} -arvon perusteella.

Nämä seikat pätevät periaatteessa sekä ruoan yhteydessä ottamista että tyhjään mahaan ottamista koskeviin tutkimuksiin. Jos farmakokineettisen profiilin ei odoteta poikkeavan merkittävästi, kun lääke otetaan tyhjään mahaan tai ruoan kanssa, rajakohdan pitäisi olla sama.

Myyntiluvan hakija/haltija teki ensimmäiset farmakokineettiset tutkimukset vuosina 2009–2010 ja toimitti tutkimustiedot ensimmäiseen hajautettuun menettelyyn, joka alkoi tammikuussa 2011. Käynnissä oleva toistuvaa käyttöä koskeva menettely alkoi huhtikuussa 2012, kaksi kuukautta kaksivaiheisia valmisteita käsittelevän Euroopan lääkeviraston Kysymyksiä ja vastauksia - lausuntoasiakirjan (EMA/618604/2008 Rev. 4) julkaisemisen jälkeen. Myyntiluvan hakija/haltija ei voinut ottaa Kysymyksiä ja vastauksia -lausuntoasiakirjaa huomioon, koska farmakokineettiset tutkimukset tehtiin vuosina 2009–2010.

Farmakokineettiset tiedot

Myyntiluvan hakija/haltija toteutti hakemuksen tueksi kolme kerta-annostutkimusta 18, 36 ja 54 milligramman tableteilla, jotka otettiin tyhjään mahaan, ja yhden kerta-annostutkimuksen 54 milligramman tabletilla, joka otettiin ruoan kanssa. Myyntiluvan hakija/haltija pyytää, että 54 milligramman tabletilla ruoan yhteydessä otettuna toteutetun tutkimuksen tulokset ekstrapoloitaisiin pienempiin vahvuuksiin.

Tutkimukset, joissa tarkasteltiin lääkkeen ottamista ruoan yhteydessä ja tyhjään mahaan, osoittivat biologisen samanarvoisuuden testi- ja vertailuvalmisteen välillä koko annosvälillä ($AUC_{(0-24h)}$ ja $C_{max(0-24h)}$). Näiden mittausten 90 prosentin luottamusväli oli 80–125 prosentin hyväksyntävälän sisällä. Tutkimukset osoittivat biologisen samanarvoisuuden testi- ja vertailuvalmisteen välillä tutkimuksen toteuttamisen aikaan (vuosina 2009–2010) voimassa olleiden depotvalmisteita koskevien ohjeiden (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 ja Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**) vaatimusten mukaisesti.

Myyntiluvan hakija/haltija toimitti lisäksi tulokset välittömän vapautumisvaiheen sekä 0–2 tunnin ja 2–24 tunnin hitaan vapautumisvaiheen osittaisen metriikan (AUC ja C_{max}) post-hoc-analyysistä. Lääkkeen ottamista tyhjään mahaan koskevien tutkimusten tulokset osoittivat, että Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg, 54 mg) ja vertailuvalmiste ovat biologisesti samanarvoiset välittömän ja hitaan vapautumisen vaiheessa. Sen sijaan tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin lääkkeen ottamista ruoan kanssa, farmakokineettiset (PK) parametrit eivät olleet välittömän vapautumisvaiheen ($C_{max(0-2h)}$, $AUC_{(0-2h)}$) osalta tavanomaisten kriteerien (80–125 prosenttia) sisällä. Ruoan kanssa ottamista koskevassa tutkimuksessa välittömän vapautumisvaiheen PK-parametrit olivat seuraavat: $C_{max(0-2h)} = 74,8-142,7$ ja $AUC_{(0-2h)} = 60,0-155,6$ (90 prosentin luottamusväli).

Myyntiluvan hakija/haltija väitti, että tämä johtuu pääasiassa tässä alkuvaiheessa havaitusta suuresta potilaskohtaisesta vaihtelusta (66,5 prosenttia $C_{max(0-2h)}$ -arvolla ja 110,1 prosenttia $AUC_{(0-2h)}$ -arvolla), sillä piste-estimaattorit $C_{max(0-2h)}$ ja $AUC_{(0-2h)}$ ovat hyvin lähellä sataa prosenttia, mikä osoittaa, että riittävän suuressa otoksessa biologinen samanarvoisuus olisi voitu osoittaa myös näille kahdelle parametrille.

Tueksi väitteelle, että tutkimuksessa lääkkeen ottamisesta ruoan kanssa havaittu suuri vaihtelu johtuu runsasrasvaisen aterian jälkeisistä fysiologisista olosuhteista eikä testi- ja vertailuvalmisteen välisistä eroista, toimitettiin tietoja tutkimuskirjallisuudesta ja ruoan yhteydessä ottamista tarkastelleen tutkimuksen tulokset.

Lee ja muut (2003) tutkivat Ritalin LA 40 mg -kapselin (metyylifenidaattihydrokloridi, joka sekin koostuu IR- ja ER-osista) farmakokinetiikkaa tyhjään mahaan otettuna ja runsasrasvaisen aamiaisen jälkeen otettuna. Tutkimuksessa havaittiin, että aluksi metyyliifenidaattiprofiileissa ilmeni enemmän vaihtelua koehenkilöiden välillä ruoan yhteydessä otettuna kuin tyhjään mahaan otettuna.

Lääkkeen ottamista ruoan yhteydessä tarkastelevan tutkimuksen (2009-18-PRT-2) tulokset osoittivat, että tyhjään mahaan ottamista koskevaan tutkimukseen verrattuna useilla koehenkilöillä ei havaittu kaksivaiheista profiilia, vaan jatkuva profiili ilman alkuvaiheen huippupitoisuutta, jolloin metyyliifenidaattipitoisuus suurenee hitaasti vaihtelevan viiveajan jälkeen. Tutkimuksessa havaittiin kaksi profiilityyppiä. Ensimmäinen profiili oli kaksivaiheinen profiili (viitevalmiste Concerta "tavoiteprofiili"), jossa ilmenee aluksi huippupitoisuus, minkä jälkeen pitoisuus plasmassa pienenee tai tasaantuu. Toinen profiili oli jatkuva profiili, jossa ei ilmennyt alkuvaiheen huippupitoisuutta ja jossa metyyliifenidaattipitoisuus lisääntyi hitaasti vaihtelevan viiveajan jälkeen.

Myyntiluvan hakija/haltija totesi, että kaksivaiheisen metyyliifenidaattidepotvalmisteiden ottaminen runsasrasvaisen aterian kanssa vaikuttaa huomattavasti suolen tyhjenemiseen ja läpikulkuaikaan, ja voi siksi aiheuttaa farmakokineettisen profiilin vaihtelua imeytymisen alkuvaiheessa.

Tässä annostelumuodossa myös välittömän vapautuksen osa liukenee nopeasti, sulatuksen keskivaiheessa. Näin ollen liuennut lääkeaine jää ikään kuin loukkuun runsasrasvaisen aterian sekaan mahassa eikä pysty kulkemaan helposti mahan sisällön läpi. Siksi tämän annostelumuodon välittömän vapautumisen osasta liuennut lääkeaine saavuttaa suoliston viiveellä. Tämän seurauksena vaikuttaa siltä, että välittömän vapautumisen osan viivästynyt imeytymisvaihe on päällekkäinen kaksivaiheisen lääkemuodon hitaan vapautumisen osan imeytymisvaiheen kanssa.

Näissä olosuhteissa Q&A-lausuntoasiakirjassa vaadittu selkeä raja välittömän ja hitaan vapautumisen osien välillä ei ole mahdollinen.

Myyntiluvan hakija/haltija toimitti myös uuden arvion lääkkeen ottamista ruoan kanssa tarkastelevan tutkimuksen tiedoista tässä tutkimuksessa havaittujen erilaisten plasmaprofiilien perusteella. Tutkimuksessa arvioitiin koehenkilöitä, joilla havaittiin alkuvaiheessa metyyliifenidaatin osmoottiselle vapautumismuodolle tyypillinen kaksivaiheinen profiili sekä testi- että vertailuvalmisteella (n = 8). Tutkimuksesta jätettiin pois sellaiset koehenkilöt, joilla havaittiin jatkuva profiili ainakin toisella lääkkeellä.

Tulokset osoittivat, että biologinen samanarvoisuus voidaan todistaa sekä AUC- että C_{max} -arvon osalta kummankin tutkitun valmisteiden ensimmäisessä vaiheessa määrittämällä imeytymisen alkuvaiheen todelliset kaksivaiheiset profiilit. Tämä johtuu myös siitä, että yksilöllinen vaihtelu väheni (19 prosenttia 110 prosentin sijaan AUC-arvossa, 12 prosenttia 67 prosentin sijaan C_{max} -arvossa), kun huomioon otettiin vain ne koehenkilöt, joilla havaittiin alkuvaiheessa selkeä huippu runsasrasvaisen aterian yhteydessä otettuna.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo, että myyntiluvan hakija/haltija toimitti riittävät todisteet siitä, ettei lääkkeen ottamista ruoan yhteydessä tarkastelevassa tutkimuksessa havaittu vaihtelu (0–2 tuntia) liity testi- ja vertailuvalmisteiden välisiin eroihin, vaan ruoan aiheuttamaan vaikutukseen, joka viivästyttää välittömästi vapautuvan kerroksen sisältämän vaikuttavan aineen imeytymistä.

Farmaseuttiset tiedot

Methylphenidate Hexal -valmisteessa on ulkokerros, joka sisältää välittömästi vapautuvan osan, joka puolestaan ympäröi hitaasti vapautuvaa ydintä (osmoottisesti säädelty). Testivalmiste sisältää alkuperäisvalmisteeseen verrattuna samat määrät samanlaisia apuaineita lääkkeen ulommassa kerroksessa. Ulkokerros liukenee nopeasti ja samalla tavoin sekä testi- että vertailuvalmisteissa erilaisissa väliaineissa, joiden pH on 1–6,8, sekä FeSSIF-nesteessä (simuloitu suolineste, aterian jälkeen) ja FeSSGF-nesteessä (simuloitu mahaneste, aterian jälkeen).

Testi- ja vertailuvalmisteella ilman välittömän vapautumisen kerrosta tehdyistä *in vitro* -lisätutkimuksista saadut liukenemisprofiilit osoittavat, että hitaasti vapautuvassa osassa on havaittavissa viive ja että välittömästi vapautuvan kerroksen vaikuttava aine vapautuu nopeasti ja

hitaasti vapautuvasta osasta riippumatta. Kaikki *in vivo*- ja *in vitro* -tutkimusten tulokset osoittavat, ettei ruokailu vaikuta hitaan vapautumisen vaiheeseen (osmoottisesti säädelty). Biologinen samanarvoisuus on osoitettu hitaan vapautumisen vaiheessa (2–24 h) AUC- ja C_{max}-arvon osalta ruoan yhteydessä ja tyhjään mahaan otettuna.

Edellä olevan pohdinnan perusteella katsotaan olevan hyväksyttävää tarkastella välittömän vapautumisen vaihetta erikseen, ja kun pyritään osoittamaan biologinen samanarvoisuus, syömättä olemisen tilan katsotaan olevan herkempi testi- ja vertailuvalmisteen erojen havaitsemisen kannalta hyvin liukenevassa välittömästi vapautuvassa lääke muodossa.

Vapautus 18 ja 36 milligramman vahvuuksien tutkimuksista, kun lääke otetaan ruoan yhteydessä

Lääkkeen biologista samanarvoisuutta ruoan yhteydessä otettuna on tutkittu vain 54 milligramman vahvuudella. Tutkimus, jossa suurin, 54 milligramman vahvuinen tabletti otettiin ruoan yhteydessä, on ekstrapoloitu pienempiin vahvuuksiin (18 ja 36 mg). Vapautus pienemmillä vahvuuksilla ruoan yhteydessä otettuna tehtävistä tutkimuksista katsotaan perustelluksi seuraavista syistä:

- Kaikki annosvahvuudet ovat samanlaatuisia.
- Sama valmistaja valmistaa kaikki vahvuudet samalla valmistusmenetelmällä.
- Kaikkien vahvuuksien liukenemisprofiili on vertailukelpoinen erilaisissa väliaineissa, joiden pH on 1–6,8, FeSSIF- ja FeSSGF-nesteessä.
- Metyylifenidaatin kinetiikka on lineaarinen kaikilla vahvuuksilla.
- Ulkokerroksen suuruus on samassa suhteessa kaikissa vahvuuksissa, ja puoli-läpäisevän kalvon määrän ja pinta-alan välinen suhde on vertailukelpoinen kaikissa hakemuksen kohteena olevan valmisteen annosvahvuuksissa. Näiden suhteiden katsotaan olevan keskeisiä tekijöitä lääkeaineen säädellylle vapautumiselle tabletin ytimestä.

Depotvalmisteiden farmakokineettistä ja kliinistä arviointia koskevassa ohjeluonnoksessa (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) todetaan lisäksi, että kaksivaiheisesti vapautuviin valmisteisiin sovellettavien sääntelykriteerien on noudatettava hitaaseen vapautumisvaiheeseen sovellettavia kriteerejä, joiden lisäksi on käytettävä muita farmakokineettisiä parametrejä (osittainen AUC ja C_{max}). Edellä mainitun vapautuksen nojalla katsotaan riittäväksi soveltaa yksiyksikköistä lääke muotoa koskevia vaatimuksia (ohjeen kohta 6.1.1) ja toteuttaa yksi tutkimus, jossa tarkastellaan lääkkeen ottamista ruoan yhteydessä.

Lisäksi vaikuttaa siltä, ettei ruoka vaikuta merkittävästi lääke muodon hitaan vapautumisen osaan, minkä sekä testi- että vertailuvalmisteen 54 milligramman annosvahvuudella ruoan yhteydessä ja tyhjään mahaan ottamista koskevista tutkimuksista saadut vastaavat tulokset vahvistavat. Tämän vuoksi on odotettavissa, että tutkimuksista, joissa tutkitaan lääkettä pienemmillä vahvuuksilla ruoan yhteydessä otettuna, saataisiin vastaavat tulokset kuin tutkimuksista, joissa näitä vahvuuksia on tutkittu tyhjään mahaan otettuina. Myös *in vitro* -tutkimuksen liukenemistulokset vahvistavat sen, ettei ruoka vaikuta asiaan, koska fysiologisella asteikolla olevat eri pH-arvot ja FeSSGF- tai FeSSIF-liukenemisväliaineen käyttö eivät vaikuta liukenemiseen minkään annosvahvuuden osalta.

Vapautuskriteerien katsotaan täyttyvän myös tämän lääke muodon välittömän vapautumisen osan kannalta, koska lääke muodon tässä osassa käytetään suhteellista koostumusta. Lääke muodon ulkokerros liukenee, ja hyvin liukeneva metyyliifenidaatti vapautuu välittömästi.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan hakijan/haltijan esittämät argumentit edellä esitetyn pohdinnan perusteella ja katsoi, että vapautus tutkimuksista, joissa käsitellään pienempiä vahvuuksia (18 ja 36 mg) ruoan yhteydessä otettuna, on perusteltu.

Myyntiluvan myöntämisen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea aloitti menettelyn Tanskan tekemän ilmoituksen perusteella direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti. Alankomaat ja Saksa katsoivat, että myyntiluvan myöntäminen aiheuttaisi mahdollisesti vakavan riskin kansanterveydelle.
- Komitea arvioi kaikki tiedot, jotka hakija toimitti todisteeksi Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg -depottablettien ja vertailuvalmisteen biologisesta samanarvoisuudesta.
- Lääkevalmistekomitea katsoo, että biologinen samanarvoisuus on osoitettu tyhjään mahaan otettuna välittömän ja hitaan vapautumisen vaiheessa sekä ruoan yhteydessä otettuna hitaan vapautumisen vaiheessa.
- Lääkevalmistekomitea totesi, etteivät biologisen samanarvoisuuden tavanomaiset kriteerit täyttyneet välittömän vapautumisen vaiheessa, kun lääke otettiin ruoan yhteydessä. Lääkevalmistekomitea katsoo kuitenkin, että havaittu poikkeama johtuu koehenkilöiden välisestä vaihtelusta ja fysiologisista olosuhteista runsasrasvaisen aterian jälkeen, eikä se ole merkki laatueroista Methylphenidate Hexalin ja vertailuvalmisteen välillä.
- Komitea katsoo, että vapautus tutkimuksista, joissa käsitellään pienempiä annosvahvuuksia (18 ja 36 mg) ruoan yhteydessä otettuna, on perusteltu.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan myöntämistä. Valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen lopulliset koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot on esitetty Methylphenidate Hexal -valmisteen ja muiden kauppanimien (ks. liite I) osalta liitteessä III.