

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till det positiva yttrandet

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Methylphenidate Hexal och associerade namn (se bilaga I)

Methylphenidate Hexal, som innehåller den aktiva substansen metylfenidathydroklorid, är en osmotiskt styrd filmdragerad depottablett med en kärna av två skikt. Produkten är en bifasisk beredningsform med modifierad frisättning, bestående av en fas med omedelbar frisättning och en fas med förlängd frisättning (depot).

Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg och 54 mg) är indicerat för behandling av adhd (uppmärksamhets-/hyperaktivitetsstörning) hos barn i åldern 6–18 år. Läkemedlet tas en gång dagligen på morgonen och kan tas med eller utan föda. Ansökan för Methylphenidate Hexal grundas därför på bioekvivalensstudier av den aktuella produkten och referensprodukten.

Ansökan om godkännande för försäljning, enligt förfarande för ömsesidigt erkännande vid väletablerad användning, för läkemedlet Methylphenidate Hexal tabletter 18 mg, 36 mg och 54 mg är en ansökan om ett generiskt läkemedel i enlighet med artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG. Ansökan för Methylphenidate Hexal grundas därför på bioekvivalensstudier av den aktuella produkten och referensprodukten.

Under förfarandet för ömsesidigt erkännande vid väletablerad användning framförde Tyskland och Nederländerna åsikten att bioekvivalens vid födointag uttryckt i uppdelade mätvärden (dvs. maximal koncentration (0–2h) ($C_{\max(0-2h)}$), area under kurvan_(0-2h) ($AUC_{(0-2h)}$), $C_{\max(2-24h)}$, $AUC_{(2-24h)}$) inte hade visats för referensprodukten och den produkt ansökan avser. Studien efter födointag uppfyllde inte standardkriterierna för bioekvivalens för tablettfasen med omedelbar frisättning ($AUC_{(0-2h)}$ och $C_{\max(0-2h)}$). Användning av uppdelade mätvärden vid födointag ansågs nödvändigt eftersom referensprodukten även kan intas med föda. Därför ska bioekvivalens vid födointag för de två absorptionsfaserna (omedelbar och förlängd frisättning) demonstreras. Vidare ansågs extrapoleringen av studien vid födointag från den högsta styrkan 54 mg till de lägre styrkorna inte vara godtagbar.

Förfarandet för ömsesidigt erkännande vid väletablerad användning avslutades dag 210. De flesta av de berörda medlemsstaterna instämde i referensmedlemsstatens utredningsprotokoll förutom Tyskland och Nederländerna, vilka påtalade en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan. Ett hänskjutningsförfarande inleddes därför av CMD(h). De främsta farhågorna som uttrycktes av Tyskland och Nederländerna kunde inte lösas under hänskjutningsförfarandet i CMD(h) och frågan hänsköts därför till CHMP.

Enligt *Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party* (EMA/618604/2008 Rev. 7. 13 februari 2013) om en generisk bifasisk beredningsform med modifierad frisättning, måste ekvivalens med referensprodukten visas för absorptionens omfattning och hastighet (visa AUC och C_{\max} för sedvanliga bioekvivalensskriterier), separat för faserna med omedelbar respektive förlängd frisättning.

- Vad gäller den första fasen ska bedömningen av ekvivalens grundas på trunkerad AUC från $t=0$ till den bryttid (cut-off) som anges för dosfraktionen med omedelbar frisättning, samt på C_{\max} under den första fasen.
- Vad gäller den andra fasen ska bedömningen av ekvivalens grundas på AUC från bryttiden till observationsperiodens slut, samt på C_{\max} under den andra fasen.

Dessa villkor gäller i princip för studier som utförs såväl vid födointag som vid fasta. Om ingen signifikant skillnad i den farmakokinetiska profilen vid fasta respektive födointag förväntas ska bryttiden vara densamma.

De första farmakokinetiska studierna utfördes av den sökande/innehavare av godkännande för försäljning under 2009–2010 och insändes vid det första decentraliserade förfarandet som inleddes i januari 2011. Aktuellt förfarande vid väletablerad användning inleddes i april 2012, två månader efter offentliggörandet av EMA:s principförklaring med frågor och svar (EMA/618604/2008 Rev. 4) om bifasiska beredningsformer. Eftersom de farmakokinetiska studierna utfördes under 2009–2010 beaktades inte denna principförklaring med frågor och svar av den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning.

Farmakokinetiska data

Till stöd för sin ansökan utförde den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning tre studier i fastande med engångsdoser av tablettorna 18 mg, 36 mg och 54 mg, samt en studie vid födointag med en engångsdos av 54 mg-tabletten. Den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning vill att resultaten från studien vid födointag med 54 mg-tabletten extrapoleras till de lägre styrkorna.

Studierna vid fasta respektive födointag demonstrerade bioekvivalens mellan testprodukten och referensprodukten om man såg till hela dosintervallet ($AUC_{(0-24h)}$ och $C_{max(0-24h)}$). Det 90-procentiga konfidensintervallet för dessa värden låg inom det godkända intervallet 80–125 procent. Studierna visade bioekvivalens mellan test- och referensprodukt i enlighet med kraven i de riktlinjer för en doseringsform med modifierad frisättning (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1* och *Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**) som gällde vid tidpunkten för studiens utförande (2009–2010).

I en efterhandsanalys redovisade den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning resultat över uppdelade mätvärden (AUC och C_{max}) för faserna med omedelbar frisättning och förlängd frisättning för 0–2 timmar respektive 2–24 timmar. Resultaten visade att bioekvivalens mellan Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg och 54 mg) och referensprodukten demonstrerats i studierna vid fasta för faserna med omedelbar och förlängd frisättning. PK-parametrarna (farmakokinetiska parametrar) för fasen med omedelbar frisättning ($C_{max(0-2h)}$, $AUC_{(0-2h)}$) vid födointag låg emellertid inte inom det godkända intervallet 80–125 procent. PK-parametrarna vid födointag för fasen med omedelbar frisättning var: $C_{max(0-2h)} = 74,8–142,7$ och $AUC_{(0-2h)} = 60,0–155,6$ (90 procent KI).

Den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning hävdade att detta främst berodde på den stora variabiliteten hos varje försöksperson (66,5 procent för $C_{max(0-2h)}$, 110,1 procent för $AUC_{(0-2h)}$) som observerades i den tidiga fasen när punkttestimaten $C_{max(0-2h)}$ och $AUC_{(0-2h)}$ ligger mycket nära 100 procent vilket tyder på att bioekvivalens skulle ha kunnat visas även för dessa två parametrar om urvalets storlek varit tillräcklig.

Till stöd för påståendet att den höga variabiliteten som sågs vid studierna vid födointag kan hänföras till fysiologiska tillstånd efter intag av en fettrik måltid och inte till skillnader mellan test- och referensberedningar, inlämnades en genomgång över data i litteraturen och de resultat som erhållits från studien vid födointag.

Lee *et al.* 2003 undersökte farmakokinetiken hos Ritalin LA 40 mg-kapslar (metylfenidathydroklorid som också har en komponent med omedelbar och en med förlängd frisättning) vid fastande och efter intag av en fettrik frukost. De observerade att de metylfenidatprofilerna initialt varierade mer mellan försöksdeltagarna vid födointag än vid fasta.

Vad gäller resultaten som erhöles i studien vid födoIntag (2009-18-PRT-2), kunde man visa att vid jämförelse med studien vid fasta hade flera av deltagarna inte en bifasisk profil utan en kontinuerlig profil utan tidigt maxvärde, varefter metylfenidatkoncentrationen långsamt ökade efter en växlande fördröjningstid (lag time). Två typer av profiler observerades. Den första profilen var bifasisk ("målprofil" för referensprodukten Concerta) med ett tidigt maxvärde följt av en sänkning eller en ungefärlig plåtå i plasmakoncentrationen. Den andra profilen var kontinuerlig utan tidigt maxvärde, varefter metylfenidatkoncentrationerna långsamt ökade efter varierande fördröjningstid.

Den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning, hävdade att administrering av bifasiskt metylfenidat med modifierad frisättning tillsammans med en fettrik måltid kraftigt inverkar på gastrisk tömnings- och passagetid och därför kan leda till skiftande farmakokinetiska profiler under den tidiga absorptionsfasen.

Trots att den del av dosen som frisätts omedelbart också snabbt löses upp, inträffar detta i mitten av kymus. Det upplösta läkemedlet fångas in av den fettrika måltiden i magsäcken och kan inte på ett enkelt sätt ta sig genom maginnehållet. Det upplösta läkemedlet från den del som har omedelbar frisättning når därför inte tarmen förrän efter en viss fördröjning. Den utdragna absorptionsprocessen för fraktionen med omedelbar frisättning verkar därmed överlappa absorptionen av fraktionen med förlängd frisättning i den bifasiska beredningsformen.

Någon klar bryttid mellan fraktionen med omedelbar respektive förlängd frisättning, vilket krävs i principförklaringen med frågor och svar, kan inte fastställas under dessa förutsättningar.

Den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning presenterade en förnyad bedömning av data från studien vid födoIntag, grundad på de olika plasmaprofiler som observerats under studien. I studien utvärderade man de försökspersoner som uppvisade den karaktäristiska bifasiska profilen för metylfenidatberedningen med osmotisk frisättning under den initiala fasen för både test- och referensläkemedel (n=8). Försökspersoner som uppvisade en kontinuerlig profil för åtminstone den ena av behandlingarna uteslöts.

Resultaten visade att genom att identifiera verkligt bifasiska profiler för den tidiga absorptionsfasen kunde bioekvivalens mellan båda de undersökta produkterna visas under den initiala fasen, för såväl AUC som C_{max} . Detta kan också tillskrivas det faktum att växlingarna hos en individ minskade (19 procent i stället för 110 procent för AUC och 12 procent i stället för 67 procent för C_{max}) när man tog hänsyn endast till de försökspersoner som har ett distinkt toppvärde i initialfasen vid intag av en fettrik måltid.

CHMP anser att den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning har lämnat tillräckliga belägg för att den variabilitet som observerades i studien vid födoIntag (0–2 timmar) inte är kopplad till skillnader mellan test och referensprodukt utan orsakas av födoIntaget, som fördröjer absorptionen av den aktiva substansen ur skiktet med omedelbar frisättning.

Farmaceutiska data

Methylphenidate Hexal är sammansatt av ett yttre skikt innehållande läkemedel med omedelbar frisättning, vilket omger en kärna med förlängd frisättning (osmotiskt styrd). Vid jämförelse med originalläkemedlet innehåller testprodukten samma hjälpämnen i samma mängd i det yttre läkemedelsskiktet. Upplösningen av det yttre skiktet är snabb och sker på samma sätt i test- och referensprodukten i olika medier i pH-intervallet 1 till 6,8, liksom vid FeSSIF (*Fed state simulated intestinal fluid*) och FeSSGF (*Fed state simulated gastric fluid*).

Upplösningprofilerna *in vitro* för test- och referensprodukt utan skiktet med omedelbar frisättning visar att det finns en viss fördröjning för delen med förlängd frisättning och att den aktiva substansen i skiktet med omedelbar frisättning frisätts snabbt och oberoende av den del som har förlängd

frisättning. Samtliga resultat *in vivo* och *in vitro* tyder på att fasen med förlängd frisättning (osmotiskt styrd) inte påverkas av födointag. Bioekvivalens har demonstrerats för fasen med förlängd frisättning (2–24 timmar) för AUC och C_{max} vid födointag och fasta.

På grundval av ovanstående analys anses det rimligt att man studerar fasen med omedelbar frisättning separat. Fastande tillstånd anses vara känsligare när det gäller att upptäcka skillnader mellan test- och referensprodukt för en lättlöslig beredning med omedelbar frisättning för att kunna påvisa bioekvivalens.

Undantag för studier vid födointag för styrkorna 18 mg och 36 mg

Bioekvivalens vid födointag har endast studerats med styrkan 54 mg. Studien vid födointag utfördes med den högsta styrkan 54 mg och extrapolerades till de lägre styrkorna (18 mg och 36 mg).

Undantaget för studierna vid födointag för de lägre styrkorna motiveras av följande:

- alla styrkor har samma kvalitativa sammansättning
- alla styrkor tillverkas av samma tillverkare och med samma process
- alla styrkor har jämförbara upplösningsprofiler i olika medier i pH-intervallet 1 till 6,8, i FeSSIF och FeSSGF
- metylfenidat uppvisar linjär kinetik i alla styrkor
- det yttre läkemedelsskiktet har samma proportionella sammansättning i alla styrkor och kvoten mellan mängden semipermeabelt membran och ytarean är jämförbar i alla styrkor för den produkt som ansökan gäller. Dessa kvoter anses vara nyckelfaktorer som ansvarar för den kontrollerade frisättningen av läkemedlet från tabletkärnan.

Dessutom anges i utkastet till riktlinjer om farmakokinetisk och klinisk bedömning av doseringsformer med modifierad frisättning (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) att de regulatoriska kriterier som tillämpas för bifasiska produkter med modifierad frisättning ska följa samma kriterier som tillämpas för fasen med förlängd frisättning med ytterligare farmakokinetiska parametrar (partiellt AUC och C_{max}).

Metoden att tillämpa kraven för en enkel beredningsform (6.1.1 i riktlinjerna) och utföra en studie vid födointag anses vara tillräcklig, med ovanstående motiveringar för gjorda undantag.

Det verkar dessutom som om den del av beredningen som har förlängd frisättning inte påverkas på något signifikant sätt av föda, vilket bekräftas av att liknande resultat erhållits i studierna av 54 mg-styrkan i fastande respektive vid födointag, för såväl test- som referensprodukt. Därför kan samma resultat förväntas vid studier av de lägre styrkorna vid födointag som vid de studier som utfördes under fasta för dessa styrkor. Resultaten för upplösning *in vitro* bekräftar också att föda inte har någon inverkan, eftersom upplösningen inte påverkas av olika pH-värden inom det fysiologiska intervallet eller genom användning av FeSSGF- eller FeSSIF-upplösningsmedier för någon av styrkorna.

När det gäller den del av beredning som har omedelbar frisättning betraktas villkoren för undantag för denna del också som uppfyllda eftersom sammansättningen för denna del av beredningen har samma proportioner. Det yttre skiktet löses upp och det lättlösliga ämnet metylfenidat frisätts omedelbart.

På grundval av ovanstående analys godkände CHMP de argument som angetts av den sökande/innehavaren av godkännande för försäljning och ansåg att undantagen för studierna vid födointag för de lägre styrkorna (18 mg och 36 mg) är berättigade.

Skäl till det positiva yttrandet

Skälen är följande:

- Kommittén beaktade anmälan om det hänskjutningsärende som inleddes av Danmark enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG. Nederländerna och Tyskland framförde att beviljandet av godkännande för försäljning utgör en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan.
- Kommittén analyserade samtliga data som inlämnats av den sökande som stöd för bioekvivalens mellan Methylphenidate Hexal depottablett 18 mg, 36 mg och 54 mg och referensprodukten.
- Kommittén anser att bioekvivalens har visats vid fasta för faserna med omedelbar och förlängd frisättning och vid födointag för fasen med förlängd frisättning.
- Kommittén noterade att de sedvanliga kriterierna för bioekvivalens inte hade uppfyllts av fasen med omedelbar frisättning i studien med födointag. Kommittén anser emellertid att den observerade avvikelserna kan hänföras till variabilitet mellan försökspersonerna och fysiologiska förhållanden efter intag av en fettrik måltid och att detta inte behöver innebära kvalitetsskillnader mellan Methylphenidate Hexal och referensberedningarna.
- Kommittén anser att undantagen för studier vid födointag för de lägre styrkorna (18 mg och 36 mg) är berättigade.

CHMP har rekommenderat att godkännande för försäljning beviljas och att produktresumé, märkning och bipacksedel fortsatt ska vara de slutliga versioner som blev resultatet av samordningsgruppens förfarande som nämns i bilaga III för Methylphenidate Hexal och associerade namn (se bilaga I).