



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

09. Oktober 2013
EMA/444166/2013 Rev. 1
EMA/H/A-29/1360

Fragen und Antworten zu Methylphenidat Hexal (Methylphenidat-Hydrochlorid, Retardtabletten, 18 mg, 36 mg und 54 mg)

Ausgang eines Verfahrens gemäß Artikel 29 der Richtlinie 2001/83/EG

Am 25. Juli 2013 führte die Europäische Arzneimittel-Agentur im Nachgang zu unterschiedlichen Auffassungen von Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) hinsichtlich der Zulassung des Arzneimittels Methylphenidat Hexal ein Schiedsverfahren durch. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Methylphenidat Hexal gegenüber den Risiken überwiegt und die in Dänemark erteilte Genehmigung für das Inverkehrbringen in anderen Mitgliedstaaten der EU anerkannt werden kann.

Was ist Methylphenidat Hexal?

Methylphenidat ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 18 Jahren mit dem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), einer Symptomatik, bei der die betroffenen Kinder eine beständige Konzentrationsunfähigkeit, Hyperaktivität und impulsives Verhalten zeigen, angewendet wird. Methylphenidat gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Psychostimulanzien“ bezeichnet werden und vermutlich wirken, indem sie die Aktivität von Bereichen im Gehirn verbessern, welche die Aufmerksamkeit und Konzentration kontrollieren. Es ist seit den 1950er Jahren als Tabletten und Kapseln mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, welche Methylphenidat unmittelbar freisetzen, und als Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung, welche einen Teil des Wirkstoffes oder den gesamten Wirkstoff langsamer über mehrere Stunden freisetzen, erhältlich.

Methylphenidat Hexal ist ein Generikum, das auf einem zugelassenen „Referenzarzneimittel“ mit der Bezeichnung Concerta basiert, das in allen EU-Mitgliedstaaten zugelassen ist. Es ist als Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung erhältlich, die einen Teil des Wirkstoffes unmittelbar freisetzen (die „sofortige Freisetzungsphase“) und den Rest über mehrere Stunden freisetzen.

Warum wurde Methylphenidat Hexal überprüft?

Hexal A/S beantragte für Methylphenidat Hexal im Rahmen eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung eine Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgrund der Erstzulassung durch Dänemark am 29. März 2012, die außerdem aufgrund eines dezentralisierten Verfahrens in Irland



gültig ist. Das Unternehmen strebte die Anerkennung der Zulassung in Deutschland (der „betroffene Mitgliedstaat“) an.

Die Mitgliedstaaten konnten jedoch keine Einigung erzielen, und so befasste die dänische Arzneimittel-Zulassungsbehörde am 21. Dezember 2012 den CHMP im Rahmen eines Schiedsverfahrens mit dieser Angelegenheit.

Grund für die Befassung waren Einwände seitens Deutschlands und der Niederlande, die der Ansicht waren, dass die Bioäquivalenzstudie, die im nichtnüchternen Zustand durchgeführt wurde, nicht nachwies, dass zwischen Methylphenidat Hexal und dem Referenzarzneimittel in Bezug auf die sofortige Freisetzungphase Bioäquivalenz besteht. Da in den Produktinformationen angegeben ist, dass die Tablette mit oder ohne Nahrung eingenommen werden kann, war eine Bioäquivalenzstudie zum nichtnüchternen Zustand erforderlich, um die Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilen zu können. Zwei Arzneimittel sind bioäquivalent, wenn sie im Körper zu denselben Wirkstoffkonzentrationen führen.

Welche Schlussfolgerungen zog der CHMP?

Auf der Grundlage der Beurteilung der derzeit verfügbaren Daten und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass der fehlende Nachweis einer Bioäquivalenz zwischen Methylphenidat Hexal und dem Referenzarzneimittel in der sofortigen Freisetzungphase im nichtnüchternen Zustand auf Unterschieden zwischen Patienten bezüglich der Wirkungen einer fettreichen Mahlzeit auf die Art und Weise, in der Arzneimittel vom Körper verarbeitet werden, und nicht auf Unterschieden zwischen den Formulierungen der zwei Arzneimittel beruht und die Bioäquivalenz zum Referenzarzneimittel nachgewiesen wurde. Der Ausschuss stellte auch fest, dass die Studie vom Antragsteller vor der Veröffentlichung der kürzlich aktualisierten Leitlinie¹ für Arzneimittel dieser Art durchgeführt wurde. Der CHMP gelangte daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von Methylphenidat Hexal gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen in allen betroffenen Mitgliedstaaten zu erteilen.

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission zu diesem Gutachten erging am 09. Oktober 2013.

¹ Ausschuss für Humanarzneimittel. *Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party. 11. Requirements for demonstration of bioequivalence for generics of biphasic modified release formulations for oral use.* [Fragen und Antworten: Positionen zu bestimmten Fragen, die der Arbeitsgruppe für Pharmakokinetik vorgelegt wurden. 11. Anforderungen für den Nachweis der Bioäquivalenz für Generika von Formulierungen mit biphasisch-modifizierter Freisetzung zum Einnehmen.] EMA/618604/2008 Rev. 7.