

Приложение II

***Научни заключения и основания за положително становище,
представени от Европейската агенция по лекарствата***

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за Methylphenidate Hexal и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Methylphenidate Hexal, който съдържа активното вещество метилфенидат хидрохлорид, е осмотично контролирана, с удължено освобождаване филмирана таблетка с двуслойна сърцевина. Продуктът е във формата на двуфазно модифицирано освобождаване, с фаза с незабавно освобождаване (НО) и фаза с удължено освобождаване (УО).

Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg и 54 mg) е показан при лечението на дефицит на вниманието/хиперактивност (ADHD) при деца на възраст между 6 и 18 години веднъж на ден сутрин и може да се приема със или без храна. Следователно заявлението за Methylphenidate Hexal се основава на проучвания за биоеквивалентност между прилагания и референтния продукт.

Заявлението за разрешаване за повторна употреба съгласно ПВП (процедура по взаимно признаване), представено за лекарствения продукт Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg таблетки, е заявление за генеричен лекарствен продукт в съответствие с член 10.1 от Директива 2001/83/ЕО. Следователно заявлението за Methylphenidate Hexal се основава на проучвания за биоеквивалентност между прилагания и на референтния продукт.

По време на повторна употреба съгласно ПВП Германия и Нидерландия са изразили становище, че биоеквивалентност след прием на храна, като се използват частичните измервания (т.е. максимална концентрация (0-2 часа) ($C_{\max (0-2 \text{ часа})}$), площ под кривата_(0-2 часа) ($AUC_{(0-2 \text{ часа})}$), $C_{\max (2-24 \text{ часа})}$, $AUC_{(2-24 \text{ часа})}$), не е била показана между прилагания и референтния продукт. Проучването след прием на храна не отговаря на стандартните критерии за допустимост за биоеквивалентност за фазата с незабавно освобождаване ($AUC_{(0-2 \text{ часа})}$ и $C_{\max (0-2 \text{ часа})}$). Използването на частични измервания след прием на храна се счита за необходимо, тъй като референтният продукт може също да бъде приеман с храна. Следователно биоеквивалентност в условия след прием на храна следва да се демонстрира за двете фази на абсорбиране (НО и УО). Освен това екстраполацията на проучване след прием на храна, проведено с най-високата концентрация от 54 mg и с по-ниските концентрации, не се счита за приемлива.

Повторната употреба съгласно ПВП беше приключена на ден 210, като повечето от заинтересованите държави членки (ЗДЧ) са съгласни със заключенията от доклада за оценка на стратегията за управление на риска (RMS), освен Германия и Нидерландия, което поражда потенциален сериозен риск за общественото здраве (ПСРОЗ). По този начин сезирането се задейства пред Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура – лекарствени продукти за хуманна употреба (CMD (h)). Основното безпокойство, повдигнато от Германия и Нидерландия, не можа да бъде разрешено по време на сезирането на CMD (h) и поради това е сезиран CHMP.

Съгласно Въпроси и отговори: Позиции по специфични въпроси, адресирани до работната група по фармакокинетика (ЕМА/618604/2008, Рев. 7, 13 февруари 2013 г.) относно генерична двуфазна форма с модифицирано освобождаване, еквивалентността с референтния продукт е необходимо да бъде показана както за степента, така и за скоростта на резорбция (отразяващи AUC и C_{\max} при конвенционални критерии за биоеквивалентност), поотделно и за двете фази – с незабавно освобождаване и с продължително освобождаване:

- За първата фаза оценката на еквивалентността трябва да се основава на пресечената AUC от началния ($t = 0$) до крайния момент, като се описва дозата на фракцията с незабавно освобождаване и на C_{\max} по време на първата фаза.
- За втората фаза оценката на еквивалентността трябва да се основава на AUC от крайния момент до края на периода на наблюдение и на C_{\max} по време на втората фаза.

Тези съображения по принцип са валидни за проучвания в състояние след прием на храна и на гладно. Ако фармакокинетичния профил между състояние на гладно и след прием на храна не се различава значително, се очаква, че точката на крайния момент трябва да бъде идентична.

Първите фармакокинетични проучвания са проведени от заявителя/ПРУ в периода 2009 – 2010 г. и са представени в първата децентрализирана процедура (ДЦП), стартирала през януари 2011 г. Настоящата процедура за повторно прилагане започва през април 2012 г., два месеца след като ЕМА публикува документа си „Позиция въпрос и отговор“, (ЕМА/618604/2008, Рев. 4) относно двуфазните форми. Тъй като фармакокинетичните проучвания са проведени в периода 2009 - 2010 г., документът „Позиция въпрос и отговор“ не е бил взет под внимание от заявителя/ПРУ.

Фармакокинетични данни

В подкрепа на заявлението, заявителят/ПРУ е извършил три проучвания с еднократна доза в състояние на гладно с таблетки от 18, 36 и 54 mg и едно проучване с еднократна доза в състояние след прием на храна с таблетка от 54 mg. Заявителят/ПРУ изисква резултатите от проучването при състояние след прием на храна с таблетка от 54 mg да се екстраполират към по-малките по сила таблетки.

Проучванията при състояние след прием на храна и на гладно демонстрират биоеквивалентност между изпитвания и референтния продукт, като използват целия дозов интервал ($AUC_{(0-24 \text{ часа})}$ и $C_{\max (0-24 \text{ часа})}$). Доверителният интервал (ДИ) от 90% за тези мерки е в рамките на приемливия – от 80% – 125%. Проучванията демонстрират биоеквивалентност между изпитвания и референтния продукт съгласно изискванията на насоките за форма с модифицирано освобождаваща се доза (Насоки за изследване на биоеквивалентност, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98, Рев. 1 и Бележки към Насоките за модифицирано освобождаване на дозата за перорални и трансдермални форми, 1999 ЕМА/CPMP/EWP/280/96 Corr *), в сила към момента на изпълнение на проучването (2009 - 2010 г.).

В post-hoc анализ заявителят/ПРУ допълнително предоставя резултатите за частични измервания (AUC и C_{\max}) за фазата с незабавното освобождаване и фазата с удължено освобождаване в рамките на 0-2 часа и 02-24 часа. Резултатите показват, че биоеквивалентност е демонстрирана за проучванията в състояние на гладно между Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg, 54 mg) и на референтния продукт за фазата с незабавно и с удължено освобождаване. Въпреки това фармакокинетичните (ФК) параметри за фазата с незабавно освобождаване ($C_{\max (0-2 \text{ часа})}$, $AUC_{(0-2 \text{ часа})}$) за проучването след прием на храна не са в рамките на общоприетите критерии от 80% -125%. ФК параметри за проучването след прием на храна за фазата с незабавно освобождаване са следните: $C_{\max (0-2 \text{ часа})} = 74.8 -142.7$ и $AUC_{(0-2 \text{ часа})} = 60.0 - 155.6$ (90% ДИ).

Заявителят/ПРУ твърди, че това се дължи главно на високата вътрешна вариабилност (66.5% за $C_{\max (0-2 \text{ часа})}$, 110,1% за $AUC_{(0-2 \text{ часа})}$), наблюдавана в тази ранна фаза, като точката $C_{\max (0-2 \text{ часа})}$ и $AUC_{(0-2 \text{ часа})}$, до която оценителите са много близо до 100%, показва, че с подходяща по обем извадка биоеквивалентност може да се покаже също така и за тези два параметъра.

В подкрепа на твърдението, че високата вариабилност, наблюдавана и при проучването след прием на храна, се дължи на физиологични състояния след прием на богата на мазнини храна, а

не на различия между изпитваната и референтната форма, е предоставено обсъждане на литературни данни и на получени резултати в проучването след прием на храна.

Lee и сътр., 2003, изследват фармакокинетиката на Ritalin LA 40 mg капсула (Метилфенидат хидрохлорид, също състоящ се от HO и ER компонент) при условия на гладно и след прием на закуска с високо съдържание на мазнини. Те забелязват, че началните профили на метилфенидат са с по-голяма вариабилност между участниците в състояние след прием на храна, отколкото на гладно.

По отношение на резултатите, получени в проучването след прием на храна (2009-18-PRT-2), се вижда, че в сравнение с проучването на гладно няколко участници не са имали двуфазен профил, а непрекъснат профил без ранен максимум, като концентрациите на метилфенидат бавно са се увеличавали след променлив период на забавяне. Наблюдавани са два вида профили. Първият профил е двуфазен профил („целеви профил“ на референтния продукт Concerta) с ранен максимум, последван от намаляване или приблизително изравняване на плазмените концентрации. Вторият профил е продължителен профил без ранен максимум, като концентрациите на метилфенидат бавно се увеличават след променлив период на забавяне.

Заявителят/ПРУ твърди, че прилагането на метилфенидат в двуфазна форма с модифицирано освобождаване заедно с богата на мазнини храна, оказва голямо влияние върху изпразването на стомаха и транзитното време и следователно може да доведе до различни форми на фармакокинетичните профили в ранната фаза на абсорбция.

Въпреки че частта с незабавно освобождаване на дозираната форма също така бързо се разтваря, това се случва в средата на стомашната каша. По този начин разтвореното лекарство е уловено като в капан от богата на мазнини храна в стомаха и не може лесно да заобиколи съдържанието на стомаха. Следователно разтворено лекарството от частта с незабавно освобождаване на дозираната форма само достига червата със закъснение. В резултат на това, поддържащият процес на абсорбция на фракцията с незабавно освобождаване изглежда припокрива абсорбцията на фракцията с удължено освобождаване на двуфазната форма.

Ясно прекъсване между фракцията с незабавно и с удължено освобождаване, както се изисква от документа „Позиция Въпроси и отговори“, не е възможно при тези условия.

Заявителят/ПРУ допълнително предоставя преценка на данните от проучването след прием на храна въз основа на различните типове плазмени профили, наблюдавани в това проучване. Проучването оценява участниците, които показват характерния двуфазен профил на формата на метилфенидат с осмотично освобождаване по време на началната фаза и за двата продукта, изпитван и референтен ($n = 8$), като се изключват пациентите, показали непрекъснат профил при най-малко едно от лечението.

Резултатите показват, че чрез идентифициране на истинските двуфазни профили за ранната фаза на абсорбция, биоеквивалентност и за двете AUC и C_{max} по време на началната фаза между двата изпитвани продукта е доказана. Това се дължи също така на факта, че вариабилността между отделните лица намалява (19% вместо 110% за AUC и 12% вместо 67% за C_{max}), като се вземат предвид само тези лица, които показват отчетлив пик в началната фаза след хранене с високо съдържание на мазнини.

CHMP е на мнение, че заявителят/ПРУ предоставя достатъчно данни, за да докаже, че вариабилността, наблюдавана в проучването след прием на храна (0-2 часа), не е свързана с различия между изпитвания и референтния продукт, а е във връзка с индуциран от храна ефект, който забавя абсорбцията на активното вещество от слоя с незабавно освобождаване.

Фармацевтични данни

Формата на Methylphenidate Hexal е проектирана с външна обвивка, съдържаща частта с незабавно освобождаване, обграждаща сърцевината с удължено освобождаване (осмотично контролирано). В сравнение с оригиналния продукт, изпитваният продукт съдържа подобни помощни вещества в същите количества във външната обвивка на лекарството. Разтварянето е бързо за външната обвивка и подобно между изпитвания и референтния продукт в различни среди в диапазон на рН от 1 до 6.8, както и в FeSSIF (симулирана чревна течност в състояние след прием на храна) и FeSSGF (симулирана стомашна течност в състояние след прием на храна).

Допълнителните профили на разтваряне *in vitro* на изпитвания и на референтния продукт без обвивката с незабавно освобождаване демонстрират, че се наблюдава период на забавяне за частта с удължено освобождаване и че активното вещество в непосредствено освобождаващия се слой се освобождава бързо и независимо от частта с удължено освобождаване. Всички *in vivo* и *in vitro* резултати показват, че фазата с удължено освобождаване (осмотично контролирано) не се повлиява от приема на храна. Демонстрирана е биоеквивалентност за фазата с удължено освобождаване (2-24 часа) за AUC и C_{max} след прием на храна и на гладно.

Въз основа на обсъждането по-горе, се счита за разумно да се погледне на фазата с непосредствено освобождаване отделно, като състоянието на гладно се счита за по-чувствително по отношение на откриването на разлика между изпитвания и референтния продукт за форма с незабавно освобождаване с висока степен на разтворимост, за да се предоставят доказателства за биоеквивалентност.

Отказване от проучвания след прием на храна за таблетки със сила 18 mg и 36 mg

Биоеквивалентността в състояние след прием на храна е проучена само за таблетки с концентрация 54 mg. Проучването след прием на храна, проведено с таблетки с най-голямата концентрация от 54 mg, е екстраполирано за тези с по-малка сила (18 и 36 mg). Отказването от проучвания след прием на храна за таблетките с по-малка концентрация се счита за оправдано поради следните основания:

- таблетките от всички концентрации имат същия качествен състав
- таблетките от всички концентрации са произведени от един и същи производител и чрез един и същи процес
- таблетките от всички концентрации показват сравними профили на разтворимост в различни среди в диапазон на рН от 1 до 6.8, в FeSSIF и FeSSGF
- метилфенидат показва линейна кинетика при всички концентрации
- Външната обвивка на лекарството е пропорционална по състав при всички концентрации и съотношението между количеството полупропусклива мембрана и повърхността са сравними при всички концентрации за приложния продукт. Тези съотношения се считат за ключов елемент, отговорен за контролираното освобождаване на лекарството от сърцевината на таблетката.

В допълнение, проектът за насоки върху фармакокинетика и клинична оценка на дозирани форми с модифицирано освобождаване (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) посочва, че регулаторните критерии, прилагани за двуфазни продукти с модифицирано освобождаване, трябва да следват критериите, прилагани за фазата с удължено освобождаване с допълнителни фармакокинетични параметри (частична AUC и C_{max}). Подходът за прилагане на изискванията за форма с единичен

елемент (6.1.1 от насоките) и извършването на проучване след прием на храна се счита за достатъчно, с обосновка за отказ, предоставена по-горе.

Освен това изглежда, че частта с удължено освобождаване на формата не се влияе значително от приема на храна, което се потвърждава от подобните резултати, получени при проучванията с концентрация 54 mg след прием на храна и на гладно съответно за двата продукта – изпитван и референтен. Поради това се очаква, че подобни резултати ще бъдат получени при проучвания след прием на храна с по-малките концентрации, както се случва при проучванията на гладно за тези концентрации. Резултатите за разтваряне *in vitro* също потвърждават, че храната не оказва ефект, тъй като разтварянето не се влияе от различно рН в рамките на физиологичните граници или чрез прилагане на FeSSGF или FeSSIF среди за разтваряне за всяка от концентрациите.

По отношение на частта с незабавното освобождаване на формата, критериите за отказ за тази част също се считат за изпълнени, тъй като са използвани пропорционални съставки за тази част от формата. Външният слой на формата се разтваря и силно разтворимият метилфенидат се освобождава незабавно.

Въз основа на обсъждането по-горе, CHMP приема аргументите, предоставени от заявителя/ПРУ, и се съгласява, че отказването от проучванията в състояние след прием на храна за по-ниските концентрации (18 mg и 36 mg) е оправдано.

Основания за положително становище

Като има предвид, че:

- Комитетът разгледа известието за сезирането, задействано от Дания по член 29 (4) от Директива 2001/83/ЕО. Нидерландия и Германия считат, че предоставянето на разрешение за употреба представлява сериозен потенциален риск за общественото здраве.
- Комитетът прегледа всички данни, предоставени от заявителя, за да подкрепят биоеквивалентност между Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg таблетки с удължено освобождаване и референтния продукт.
- Комитетът изказа становището, че е демонстрирана биоеквивалентност в състояния на гладно за фазата с незабавно и с удължено освобождаване и в състояния след прием на храна за фазата с удължено освобождаване.
- Комитетът приема, че общоприетите критерии за биоеквивалентност не са били изпълнени за фазата с незабавното освобождаване в проучването след прием на храна. Въпреки това становището на Комитета е, че наблюдаваното отклонение се дължи на вариабилност между отделните лица и физиологични състояния след прием на богата на мазнини храна и това не води до различия в качеството на Methylphenidate Hexal и референтните форми.
- Комитетът изказва становището, че отказът от проучванията след прием на храна за по-малки сили (18 mg и 36 mg) е оправдано.

CHMP препоръчва издаването на разрешенията за употреба, за които кратката характеристика на продукта, етикета и листовката се запазват като в окончателните версии, постигнати по време на процедурата на Координационната група, както е посочено в приложение III за Methylphenidate Hexal и свързани с него имена (вж. Приложение I).