

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové závěry vědeckého hodnocení přípravku Methylphenidate Hexal a souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek Methylphenidate Hexal, který obsahuje léčivou látku metylfenidát hydrochlorid, je potahovaná tableta s osmoticky řízeným prodlouženým uvolňováním s dvojrvtvým jádrem. Jedná se o bifázický přípravek s modifikovaným uvolňováním, s fází okamžitého uvolňování a fází prodlouženého uvolňování.

Přípravek Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg a 54 mg) je indikován jednou denně ráno v rámci léčby poruchy pozornosti / hyperaktivní poruchy (ADHD) u dětí ve věku 6 až 18 let a může se užívat s jídlem či bez něj. Žádost pro přípravek Methylphenidate Hexal je proto založena na studiích bioekvivalence mezi přípravkem, pro nějž je žádáno, a referenčním přípravkem.

Žádost o registraci opakovaným postupem vzájemného uznávání předložená pro léčivý přípravek Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg a 54 mg tablety je žádostí o registraci generika v souladu s čl. 10 odst. 1 směrnice 2001/83/ES. Žádost pro přípravek Methylphenidate Hexal je proto založena na studiích bioekvivalence mezi přípravkem, pro nějž je registrace požadována, a referenčním přípravkem.

Během opakovaného postupu vzájemného uznávání Německo a Nizozemsko vyjádřily názor, že mezi přípravkem, pro nějž je registrace požadována, a referenčním přípravkem nebyla prokázána bioekvivalence za podmínek užívání přípravku po jídle s použitím parciální metriky (tj. maximální koncentrace (0–2 h) ($C_{\max(0-2\text{ h})}$), oblasti pod křivkou (0–2 h) ($AUC_{(0-2\text{ h})}$), $C_{\max(2-24\text{ h})}$, $AUC_{(2-24\text{ h})}$). Studie v podmínkách užívání přípravku po jídle nespĺňovala u fáze s okamžitým uvolňováním ($AUC_{(0-2\text{ h})}$ a $C_{\max(0-2\text{ h})}$) standardní kritéria přijatelnosti. Použití parciální metriky za podmínek užívání přípravku po jídle bylo považováno za nezbytné, protože referenční přípravek může být také užíván s jídlem. Proto by měla být prokázána bioekvivalence za podmínek užívání přípravku po jídle u obou fází absorpce (okamžitého uvolňování i prodlouženého uvolňování). Extrapolace studie za podmínek užívání přípravku po jídle provedené u nejvyšší síly přípravku, 54 mg, nebyla navíc považována za přijatelnou.

Opakovaný postup vzájemného uznávání byl uzavřen v den 210 s tím, že většina dotčených členských států souhlasila se závěry zprávy o hodnocení referenčního členského státu s výjimkou Německa a Nizozemska, které vznesly obavy týkající se možného závažného rizika pro veřejné zdraví. Skupina CMD(h) proto zahájila přezkoumání. Hlavní obava ze strany Německa a Nizozemska nemohla být během procesu přezkoumání skupinou CMD(h) vyřešena, a záležitost byla proto předložena k posouzení výboru CHMP.

Podle otázek a odpovědí: stanoviska ohledně specifických otázek adresovaných pracovní skupině pro farmakokinetiku (EMA/618604/2008 rev. 7, 13. února 2013) pro generickou bifázickou lékovou formu s modifikovaným uvolňováním, je třeba ekvivalenci s referenčním přípravkem prokázat jak co se týče rozsahu, tak rychlosti absorpce (což odráží hodnoty AUC a C_{\max} pro konvenční kritéria bioekvivalence), odděleně jak pro fázi s okamžitým uvolňováním, tak s prodlouženým uvolňováním:

- hodnocení ekvivalence u první fáze by mělo být založeno na zkrácené hodnotě AUC od $t = 0$ do hraniční časové hodnoty popisující dávkovou frakci s okamžitým uvolňováním a na hodnotě C_{\max} během první fáze;
- hodnocení ekvivalence u druhé fáze by mělo být založeno na hodnotě AUC od hraniční časové hodnoty do konce pozorovacího období a na hodnotě C_{\max} během druhé fáze.

Tyto úvahy v zásadě platí pro studie za podmínek užívání přípravku po jídle i nalačno. Jestliže se neočekává významně rozdílný farmakokinetický profil mezi podmínkami užívání přípravku nalačno a po jídle, měla by být hraniční časová hodnota identická.

První farmakokinetické studie provedl žadatel / držitel rozhodnutí o registraci v letech 2009–2010 a předložil je v rámci prvního decentralizovaného postupu, který začal v lednu 2011. Současný opakovaný postup začal v dubnu 2012, dva měsíce poté, co bylo zveřejněno prohlášení EMA k otázkám a odpovědím (EMA/618604/2008 rev. 4) týkající se bifázických lékových forem. Protože farmakokinetické studie byly provedeny v letech 2009–2010, nevzal žadatel / držitel rozhodnutí o registraci v úvahu stanovisko k otázkám a odpovědím.

Farmakokinetické údaje

Na podporu žádosti provedl žadatel / držitel rozhodnutí o registraci tři studie s jednou dávkou za podmínek užívání přípravku nalačno s tabletami 18, 36 a 54 mg a jednu studii s jednou dávkou za podmínek užívání přípravku po jídle s tabletou 54 mg. Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci požaduje extrapolaci výsledků ze studie za podmínek užívání přípravku po jídle s tabletou 54 mg na nižší síly přípravku.

Studie provedené za podmínek užívání přípravku po jídle i nalačno prokazují mezi testovaným a referenčním přípravkem bioekvivalenci s použitím celého dávkového intervalu ($AUC_{(0-24\text{ h})}$ a $C_{\max(0-24\text{ h})}$). Hodnota 90 % CI pro tyto ukazatele byla v rámci přijatelného intervalu 80 %–125 %. Studie prokázaly mezi testovaným a referenčním přípravkem bioekvivalenci podle požadavků pokynů pro dávkování forem s modifikovaným užíváním (*pokyn pro zkoumání bioekvivalence, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1 a poznámka k pokynu pro zkoumání dávkování perorálních a transdermálních lékových forem s modifikovaným uvolňováním, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**) platných v době provádění studie (2009–2010).

V rámci post-hoc analýzy žadatel / držitel rozhodnutí o registraci dále poskytl výsledky parciální metriky (AUC a C_{\max}) pro fázi s okamžitým uvolňováním a fázi s prodlouženým uvolňováním v rámci 0-2 hodin a 2–24 hodin. Výsledky ukázaly, že ve studiích provedených za podmínek užívání přípravku nalačno byla mezi přípravkem Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg a 54 mg) a referenčním přípravkem u fáze okamžitého i prodlouženého uvolňování prokázána bioekvivalence. Farmakokinetické parametry fáze s okamžitým uvolňováním ($C_{\max(0-2\text{ h})}$, $AUC_{(0-2\text{ h})}$) ve studii za podmínek užívání přípravku po jídle nicméně nebyly v rámci konvenčního kritéria 80 %–125 %. Farmakokinetické parametry studie za podmínek užívání přípravku po jídle u fáze s okamžitým uvolňováním byly následující: $C_{\max(0-2\text{ h})} = 74,8\text{--}142,7$ a $AUC_{(0-2\text{ h})} = 6,0\text{--}155,6$ (90 % CI).

Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci prohlásil, že toto pozorování jde primárně na vrub vysoké variability mezi subjekty (66,5 % pro $C_{\max(0-2\text{ h})}$, 110,1% pro $AUC_{(0-2\text{ h})}$) pozorované v této časné fázi, protože bodové odhady $C_{\max(0-2\text{ h})}$ a $AUC_{(0-2\text{ h})}$ se výrazně blížily 100 %, což naznačuje, že s adekvátní velikostí vzorku by byla u těchto dvou parametrů také prokázána bioekvivalence.

Na podporu tvrzení, že vysoká variabilita pozorovaná ve studii provedené za podmínek po jídle jde na vrub fyziologickým podmínkám po jídle s vysokým obsahem tuku, a nikoli rozdílů mezi testovanou a referenční lékovou formou, byly prodiskutovány údaje z literatury a výsledky získané ze studie za podmínek užívání přípravku po jídle.

Lee a kol. 2003 zkoumali farmakokinetiku tobolek přípravku Ritalin LA 40 mg (metylfenidát hydrochlorid sestávající také ze součásti s okamžitým a prodlouženým uvolňováním) za podmínek užívání přípravku nalačno i po podání snídaně s vysokým obsahem tuku. Pozorovali, že počáteční profily metylfenidátu byly u subjektů za podmínek užívání přípravku po jídle variabilnější než za podmínek užívání nalačno.

Co se týče výsledků získaných ze studie v podmínkách užívání přípravku po jídle (2009-18-PRT-2), bylo prokázáno, že při srovnání se studií v podmínkách užívání přípravku nalačno několik subjektů nemělo bifázický profil, ale kontinuální profil bez časného maxima, přičemž koncentrace metylfenidátu se po neodhadnutelném zpoždění pomalu zvyšovaly. Byly pozorovány dva typy profilů. První profil byl bifázický („cílový profil“ referenčního přípravku Concerta) s časným maximem následovaným poklesem nebo přibližnou plateau fází hodnot plazmatických koncentrací. Druhý profil byl kontinuální bez časného maxima, přičemž koncentrace metylfenidátu se pomalu zvyšovaly po neodhadnutelném zpoždění.

Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci konstatuje, že podání bifázické lékové formy metylfenidátu s modifikovaným uvolňováním spolu se stravou s vysokým obsahem tuku má velký vliv na vyprazdňování žaludku a dobu průchodu, a může proto vést k různým tvarům farmakokinetických profilů v časné fázi absorpce.

Ačkoli se část dávky s okamžitým uvolňováním také rychle rozpouští, dochází k tomu uvnitř tráveniny. Rozpuštěné léčivo je tak zachyceno ve stravě s vysokým obsahem tuku v žaludku a nemůže snadno obejít obsah žaludku. Následkem toho se rozpuštěné léčivo z části dávky s okamžitým uvolňováním do střeva dostane se zpožděním. Zdá se, že pokračující proces absorpce frakce s okamžitým uvolňováním se tak překrývá s absorpcí frakce s prodlouženým uvolňováním bifázické lékové formy.

Za těchto podmínek tak nelze učinit jasnou hranici mezi frakcí s okamžitým a prodlouženým uvolňováním, jak je požadováno ve stanovisku k otázkám a odpovědím.

Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci poskytl opakované hodnocení údajů ze studie podmínek užívání přípravku po jídle založené na různých typech plazmatických profilů pozorovaných v této studii. Ve studii byly hodnoceny subjekty, které vykazovaly charakteristický bifázický profil lékové formy metylfenidátu s osmotickým uvolňováním během počáteční fáze jak u testu, tak u referenčního přípravku (n = 8), a subjekty vykazující kontinuální profil u minimálně jedné léčby byly vyloučeny.

Výsledky ukázaly, že pomocí identifikace skutečně bifázických profilů časné fáze absorpce je prokázána bioekvivalence obou zkoumaných přípravků jak AUC, tak C_{max} během počáteční fáze. Je to také způsobeno skutečností, že intraindividuální variabilita se snížila (19 % místo 110 % u AUC a 12 % místo 67 % pro C_{max}), jelikož uvažovány byly pouze subjekty, které u iniciální fáze za podmínek užívání přípravku po jídle s vysokým obsahem tuku vykazují vyjádřený vrchol.

Výbor CHMP je toho názoru, že žadatel / držitel rozhodnutí o registraci předložil dostatečné důkazy k prokázání skutečnosti, že variabilita pozorovaná ve studii provedené za podmínek užívání přípravku po jídle (0–2 hodiny) nesouvisí s rozdíly mezi testovaným a referenčním přípravkem, ale souvisí s účinkem navozeným stravou, který oddaluje absorpci léčivé látky z vrstvy s okamžitým uvolňováním.

Farmaceutické údaje

Léková forma přípravku Methylphenidate Hexal je navržena takovým způsobem, že sestává z vnější vrstvy obsahující část s okamžitým uvolňováním obklopující jádro s prodlouženým uvolňováním (řízeným osmoticky). Ve srovnání s původním léčivým přípravkem obsahuje testovaný přípravek ve vnější vrstvě léčiva podobné pomocné látky ve stejných množstvích. Rozpouštění vnější vrstvy je u testovaného i referenčního přípravku rychlé a podobné v různých médiích v rozsahu pH od 1 do 6,8 i v FeSSIF (simulovaná střevní šťáva po jídle) i v FeSSGF (simulovaná žaludeční šťáva po jídle).

Další in vitro disoluční profily testovaného i referenčního přípravku bez vrstvy s okamžitým uvolňováním prokázaly, že u části s prodlouženým uvolňováním dochází ke zpoždění a že léčivá látka z vrstvy s okamžitým uvolňováním je uvolněna rychle a nezávisle na části s prodlouženým uvolňováním. Všechny in vivo i in vitro výsledky naznačují, že fáze s prodlouženým uvolňováním (řízeným osmoticky) není ovlivněna příjmem stravy. Bioekvivalence byla prokázána pro fázi

s prodlouženým uvolňováním (2–24 h) pro hodnoty AUC i C_{max} za podmínek užívání přípravku po jídle i nalačno.

Na základě výše uvedené diskuze se zdá rozumné zabývat se fází s okamžitým uvolňováním odděleně a podmínky užívání přípravku nalačno jsou považovány za citlivější ve vztahu k detekci rozdílu mezi testovaným a referenčním přípravkem u vysoce rozpustné lékové formy s okamžitým uvolňováním za účelem zajištění důkazu bioekvivalence.

Zproštění povinnosti provést studie za podmínek užívání přípravku po jídle u přípravku se silou 18 mg a 36 mg

Bioekvivalence byla za podmínek užívání přípravku po jídle studována pouze u přípravku síly 54 mg. Studie za podmínek užívání přípravku po jídle provedená u nejvyšší síly přípravku, 54 mg, byla extrapolována na nižší síly (18 a 36 mg). Zproštění povinnosti provést studie za podmínek užívání přípravku po jídle u nižších sil přípravku je považováno za odůvodněné z následujících důvodů:

- všechny síly přípravku mají stejné kvalitativní složení;
- všechny síly přípravku vyrábí stejný výrobce a jsou vyrobeny stejným procesem;
- všechny síly přípravku vykazují srovnatelné disoluční profily ve všech médiích v pH v rozsahu 1 až 6,8, i v FeSSIF a FeSSGF médiu;
- metylfenidát ve všech silách přípravku vykazuje lineární kinetiku;
- vnější potahová vrstva léčiva je u všech sil úměrná složení a poměr mezi množstvím polopropustné membrány a povrchové oblasti je u všech sil žádaného přípravku srovnatelný. Tento poměr je považován za klíčový prvek zodpovědný za kontrolované uvolnění léčiva z jádra tablety.

Návrh pokynu týkajícího se farmakokinetiky a klinického hodnocení dávkování lékových forem s modifikovaným uvolňováním (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) navíc uvádí, že regulační kritéria, která se uplatňovala pro bifázické přípravky s modifikovaným uvolňováním, by se měla řídit kritérii, která se uplatňovala pro fázi s prodlouženým uvolňováním s dalšími farmakokinetickými parametry (parciální hodnota AUC a C_{max}). Přístup s použitím požadavků pro lékovou formu s jednou jednotkou (6.1.1 pokynu) a provedení jedné studie za podmínek užívání přípravku po jídle jsou považovány za adekvátní, přičemž odůvodnění zproštění povinnosti bylo poskytnuto výše.

Navíc se zdá, že část lékové formy s prodlouženým uvolňováním není významně ovlivněna stravou, což potvrzují podobné výsledky získané ze studií s přípravkem síly 54 mg za podmínek užívání přípravku nalačno, respektive po jídle, jak u testovaného, tak referenčního přípravku. Očekává se proto, že studie s nižšími silami přípravku za podmínek užívání přípravku po jídle by poskytly podobné výsledky, jaké byly získány ve studiích provedených u těchto sil za podmínek užívání přípravku nalačno. Výsledky in vitro disolučních testů také potvrzují, že nedochází k účinku stravy, protože rozpouštění není ovlivněno různým pH ve fyziologickém rozmezí ani použitím disolučního média FeSSGF nebo FeSSIF u žádné ze sil přípravku.

Co se týče části lékové formy s okamžitým uvolňováním, kritéria pro zproštění povinnosti u této části jsou také považována za splněná, protože u této části lékové formy se používá poměrné složení. Vnější potahová vrstva lékové formy se rozpouští a vysoce rozpustný metylfenidát se uvolňuje okamžitě.

Na základě výše zmíněné diskuze výbor CHMP přijal argumenty poskytnuté žadatelem / držitelem rozhodnutí o registraci a souhlasil s tím, že zproštění povinnosti provést studie za podmínek užívání přípravku po jídle u nižších sil přípravku (18 mg a 36 mg) je odůvodněné.

Zdůvodnění kladného stanoviska

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil oznámení o přezkoumání zahájeném Dánskem podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES. Nizozemsko a Německo byly toho názoru, že udělení rozhodnutí o registraci představuje potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví,
- výbor přezkoumal veškeré údaje předložené žadatelem na podporu bioekvivalence mezi přípravkem Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg a 54 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a referenčním přípravkem,
- výbor je toho názoru, že za podmínek užívání přípravku nalačno byla bioekvivalence prokázána u fáze s okamžitým i prodlouženým uvolňováním a za podmínek užívání přípravku po jídle byla prokázána u fáze s prodlouženým uvolňováním,
- výbor byl toho názoru, že u fáze s okamžitým uvolňováním nebyla ve studii v podmínkách užívání přípravku po jídle splněna konvenční kritéria bioekvivalence. Výbor je nicméně toho názoru, že pozorovanou odchylku lze přičíst variabilitě mezi subjekty a fyziologickým podmínkám po příjmu stravy s vysokým obsahem tuku a že tato odchylka neznamena kvalitatívni rozdíl mezi přípravkem Methylphenidate Hexal a referenčními lékovými formami,
- výbor je toho názoru, že zproštění povinnosti provést studie za podmínek užívání přípravku po jídle pro nižší síly (18 mg a 36 mg) je odůvodněné,

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku Methylphenidate Hexal a souvisejícím názvům (viz příloha I), u kterých zůstávají souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace stejné jako konečné verze, jichž bylo dosaženo v rámci postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III.