

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Methylphenidate Hexal και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα I)

Το Methylphenidate Hexal, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία υδροχλωρίδιο μεθυλφαινιδάτης, είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ωσμοτικά ελεγχόμενης και παρατεταμένης αποδέσμευσης με πυρήνα δύο στοιβάδων. Το προϊόν είναι ένα σκεύασμα τροποποιημένης αποδέσμευσης δύο φάσεων, μίας φάσης άμεσης (IR) και μίας φάσης παρατεταμένης αποδέσμευσης (PR).

Το Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg και 54 mg) ενδείκνυται για τη θεραπεία του συνδρόμου ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ADHD) σε παιδιά ηλικίας 6 έως 18 ετών και λαμβάνεται μία φορά ημερησίως, το πρωί, με ή χωρίς τροφή. Συνεπώς, η αίτηση για το Methylphenidate Hexal βασίζεται σε μελέτες βιοϊσοδυναμίας μεταξύ του αιτούμενου προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς.

Η αίτηση για έγκριση άδειας κυκλοφορίας μέσω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης που υποβλήθηκε για το φαρμακευτικό προϊόν Methylphenidate Hexal επαναλαμβανόμενης χρήσης δισκία των 18mg, 36mg και 54mg, είναι αίτηση για γενόσημο προϊόν σύμφωνα με το άρθρο 10.1 της οδηγίας 2001/83/EK. Συνεπώς, η αίτηση για το Methylphenidate Hexal βασίζεται σε μελέτες βιοϊσοδυναμίας μεταξύ του αιτούμενου προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς.

Κατά τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης για επαναλαμβανόμενη χρήση, η Γερμανία και οι Κάτω Χώρες διατύπωσαν την άποψη ότι η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του αιτούμενου προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς μετά τη λήψη γεύματος με τη χρήση μερικών μετρήσεων [ήτοι μέγιστη συγκέντρωση (0-2h) ($C_{max(0-2h)}$), περιοχή κάτω από την καμπύλη(0-2h) ($AUC_{(0-2h)}$), $C_{max(2-24h)}$, $AUC_{(2-24h)}$] δεν έχει αποδειχτεί. Η μελέτη μετά τη λήψη γεύματος δεν πληρούσε τα πρότυπα κριτήρια αποδοχής για τη βιοϊσοδυναμία όσον αφορά τη φάση άμεσης αποδέσμευσης ($AUC_{(0-2h)}$ και $C_{max(0-2h)}$). Κρίθηκε αναγκαία η χρήση μερικής μέτρησης μετά τη λήψη γεύματος, καθώς το προϊόν αναφοράς μπορεί να λαμβάνεται και με τροφή. Ως εκ τούτου, πρέπει να αποδειχτεί η βιοϊσοδυναμία μετά τη λήψη γεύματος για αμφότερες τις φάσεις απορρόφησης (IR και PR). Επιπλέον, η παρέκταση των τιμών της μελέτης μετά τη λήψη γεύματος που διενεργήθηκε με τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα των 54mg στις μικρότερες περιεκτικότητες δεν θεωρήθηκε αποδεκτή.

Η διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης για επαναλαμβανόμενη χρήση έκλεισε την ημέρα 210, με τα περισσότερα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη να συμφωνούν με τα συμπεράσματα της έκθεσης αξιολόγησης του κράτους μέλους αναφοράς, με εξαίρεση τη Γερμανία και τις Κάτω Χώρες που ήγειραν ανησυχία περί δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία (PSRPH). Ως εκ τούτου, κινήθηκε διαδικασία παραπομπής στη CMD(h). Η μείζων ανησυχία που εξέφρασαν η Γερμανία και οι Κάτω Χώρες δεν μπόρεσε να διευθετηθεί κατά τη διάρκεια της παραπομπής στη CMD(h) και, ως εκ τούτου, το ζήτημα παραπέμφθηκε στη CHMP.

Σύμφωνα με τις Ερωτήσεις και Απαντήσεις: θέσεις επί συγκεκριμένων ερωτήσεων που τέθηκαν στην ομάδα εργασίας φαρμακοκινητικής (EMA/618604/2008 αναθ. 7, 13 Φεβρουαρίου 2013) για γενόσημο σκεύασμα τροποποιημένης αποδέσμευσης δύο φάσεων, πρέπει να αποδειχτεί η ισοδυναμία με το προϊόν αναφοράς για τη φάση άμεσης και τη φάση παρατεταμένης αποδέσμευσης χωριστά, όσον αφορά την έκταση και τον ρυθμό απορρόφησης (τιμές AUC και C_{max} των συμβατικών κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας):

- Όσον αφορά την πρώτη φάση, η αξιολόγηση της ισοδυναμίας πρέπει να βασίζεται αφενός στο τμήμα της καμπύλης της AUC από $t=0$ έως τον χρόνο διαχωρισμού (το οποίο περιγράφει το κλάσμα δόσης άμεσης αποδέσμευσης) και, αφετέρου, στη C_{max} κατά τη διάρκεια της πρώτης φάσης.

- Όσον αφορά τη δεύτερη φάση, η αξιολόγηση της ισοδυναμίας πρέπει να βασίζεται αφενός στην AUC από τον χρόνο διαχωρισμού έως τη λήξη της περιόδου παρατήρησης και, αφετέρου, στην C_{max} κατά τη διάρκεια της δεύτερης φάσης.

Τα κριτήρια αυτά θεωρούνται κατ' αρχήν έγκυρα για μελέτες τόσο μετά τη λήψη γεύματος όσο και υπό καθεστώς νηστείας. Εάν οι εικόνες φαρμακοκινητικής μετά τη λήψη γεύματος και υπό καθεστώς νηστείας δεν διαφέρουν σημαντικά, τότε το χρονικό σημείο διαχωρισμού θα πρέπει να είναι ακριβώς το ίδιο.

Οι πρώτες μελέτες φαρμακοκινητικής διενεργήθηκαν από τον αιτούντα/ΚΑΚ κατά το διάστημα 2009-2010 και υποβλήθηκαν κατά την πρώτη αποκεντρωμένη διαδικασία που ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 2011. Η τρέχουσα διαδικασία σχετικά με την επαναλαμβανόμενη χρήση ξεκίνησε τον Απρίλιο του 2012, δύο μήνες μετά τη δημοσίευση του εγγράφου για τις θέσεις επί των ερωτήσεων και απαντήσεων του EMA (EMA/618604/2008 αναθ. 4) αναφορικά με τα σκευάσματα δύο φάσεων. Ο αιτών/ΚΑΚ δεν έλαβε υπόψη το έγγραφο για τις θέσεις επί των ερωτήσεων και απαντήσεων, διότι οι μελέτες φαρμακοκινητικής διενεργήθηκαν κατά το διάστημα 2009-2010.

Φαρμακοκινητικά δεδομένα

Προς στήριξη της αίτησης, ο αιτών/ΚΑΚ διενήργησε τρεις μελέτες μίας δόσης υπό καθεστώς νηστείας με δισκία των 18, των 36 και των 54 mg, καθώς και μία μελέτη μίας δόσης μετά τη λήψη γεύματος με δισκία των 54 mg. Για τις χαμηλότερες περιεκτικότητες, ο αιτών/ΚΑΚ ζήτησε παρέκταση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από τη μελέτη μετά τη λήψη γεύματος με δισκία των 54 mg.

Οι μελέτες μετά τη λήψη γεύματος και υπό καθεστώς νηστείας με χρήση ολόκληρου του μεσοδιαστήματος δόσεων ($AUC_{(0-24h)}$ και $C_{max(0-24h)}$) κατέδειξαν βιοϊσοδυναμία μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς. Το διάστημα εμπιστοσύνης 90% για τις εν λόγω μετρήσεις ενέπιπε στο διάστημα αποδοχής 80%-125%. Σύμφωνα με τις εν ισχύι κατά τον χρόνο διενέργειας των μελετών (2009 – 2010) απαιτήσεις της κατευθυντήριας γραμμής για τα δοσολογικά σχήματα τροποποιημένης αποδέσμευσης (*Κατευθυντήριες γραμμές για τη διερεύνηση της βιοϊσοδυναμίας, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 αναθ. 1 και Υπόμνημα καθοδήγησης σχετικά με δοσολογικά σχήματα τροποποιημένης αποδέσμευσης χορηγούμενα από το στόμα και διά της διαδερμικής οδού, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**), από τις μελέτες προέκυψε βιοϊσοδυναμία μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς.

Σε μια εκ των υστέρων ανάλυση, ο αιτών/ΚΑΚ υπέβαλε περαιτέρω αποτελέσματα για τις μερικές μετρήσεις (AUC και C_{max}) κατά τη φάση άμεσης και τη φάση εκτεταμένης αποδέσμευσης, στους χρόνους 0-2 ώρες και 2-24 ώρες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι μελέτες υπό καθεστώς νηστείας μεταξύ του Methylphenidate Hexal (18mg, 36mg, 54mg) και του προϊόντος αναφοράς για τις φάσεις άμεσης και παρατεταμένης αποδέσμευσης απέδειξαν βιοϊσοδυναμία. Ωστόσο, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για τη φάση άμεσης αποδέσμευσης ($C_{max(0-2h)}$, $AUC_{(0-2h)}$) στη μελέτη μετά τη λήψη γεύματος δεν ενέπιπταν στα συμβατικά κριτήρια 80%-125%. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για τη μελέτη μετά τη λήψη γεύματος στη φάση άμεσης αποδέσμευσης ήταν οι εξής: $C_{max(0-2h)} = 74,8 - 142,7$ και $AUC_{(0-2h)} = 60,0 - 155,6$ (διάστημα εμπιστοσύνης 90%).

Ο αιτών/ΚΑΚ ισχυρίστηκε ότι το γεγονός αυτό αποδίδεται κατά κύριο λόγο στη μεγάλη ενδοατομική μεταβλητότητα (66,5% για την $C_{max(0-2h)}$, 110,1% για την $AUC_{(0-2h)}$) που παρατηρήθηκε στη συγκεκριμένη αρχική φάση, καθώς οι τιμές εκτίμησης των σημείων $C_{max(0-2h)}$ και $AUC_{(0-2h)}$ αγγίζουν το 100%, γεγονός που υποδεικνύει ότι με επαρκές μέγεθος δείγματος η βιοϊσοδυναμία θα μπορούσε να έχει αποδειχτεί και για τις δύο αυτές παραμέτρους.

Προς υποστήριξη του ισχυρισμού ότι η υψηλή μεταβλητότητα που παρατηρήθηκε στη μελέτη μετά τη λήψη τροφής οφείλεται στις φυσιολογικές συνθήκες μετά τη λήψη γεύματος πλούσιου σε λιπαρά και όχι

σε διαφορές μεταξύ των υπό δοκιμή σκευασμάτων και του προϊόντος αναφοράς, συζητήθηκαν τα βιβλιογραφικά δεδομένα και υποβλήθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης μετά τη λήψη γεύματος.

Οι Lee *et al.* διερεύνησαν το 2003 τη φαρμακοκινητική του Ritalin LA 40 mg καψάκιο (καθώς το υδροχλωρίδιο μεθυλφαινιδάτης περιέχει επίσης συστατικό άμεσης (IR) και εκτεταμένης (ER) αποδέσμευσης) υπό καθεστώς νηστείας και μετά τη χορήγηση πρωινού πλούσιου σε λιπαρά. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι οι αρχικές εικόνες της μεθυλφαινιδάτης παρουσίαζαν μεγαλύτερη μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων μετά τη λήψη γεύματος από ό,τι υπό καθεστώς νηστείας.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη μετά τη λήψη γεύματος (2009-18-PRT-2), αποδείχτηκε ότι σε σύγκριση με τη μελέτη υπό καθεστώς νηστείας πολλά υποκείμενα δεν παρουσίαζαν διφασική εικόνα, αλλά συνεχή εικόνα χωρίς αρχική μέγιστη τιμή, στην οποία οι συγκεντρώσεις μεθυλφαινιδάτης αυξάνονται με βραδύ ρυθμό κατόπιν μη σταθερού χρόνου υστέρησης. Παρατηρήθηκαν δύο τύποι εικόνων. Η πρώτη εικόνα ήταν διφασική ("εικόνα στόχος" του προϊόντος αναφοράς Concerta) με την αρχική μέγιστη τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα να ακολουθείται από μείωση ή σχεδόν επίπεδη γραμμή. Η δεύτερη ήταν μια συνεχής εικόνα με αρχική μέγιστη τιμή, στην οποία οι συγκεντρώσεις μεθυλφαινιδάτης αυξάνονται με βραδύ ρυθμό κατόπιν μη σταθερού χρόνου υστέρησης.

Ο αιτών/ΚΑΚ ισχυρίστηκε ότι η χορήγηση σκευάσματος μεθυλφαινιδάτης τροποποιημένης αποδέσμευσης δύο φάσεων με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά έχει σημαντική επίδραση στον χρόνο γαστρικής κένωσης και διέλευσης της τροφής και, συνεπώς, μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικές εικόνες φαρμακοκινητικής κατά το πρώιμο στάδιο απορρόφησης.

Παρόλο που το τμήμα άμεσης αποδέσμευσης του δοσολογικού σχήματος επίσης διαλύεται γρήγορα, τούτο συμβαίνει στο μέσο της διαδικασίας διάσπασης της τροφής (ημίρευση μάζα). Έτσι, το διαλυμένο φάρμακο εγκλωβίζεται από το πλούσιο σε λιπαρά γεύμα στο στομάχι και δεν μπορεί εύκολα να προσπεράσει το περιεχόμενο του στομάχου. Κατά συνέπεια, το διαλυμένο φάρμακο που προέρχεται από το τμήμα άμεσης αποδέσμευσης του δοσολογικού σχήματος φτάνει στο έντερο με καθυστέρηση. Ως εκ τούτου, η συνεχιζόμενη διαδικασία απορρόφησης του κλάσματος άμεσης αποδέσμευσης φαίνεται να αλληλεπικαλύπτεται με την απορρόφηση του κλάσματος παρατεταμένης αποδέσμευσης του σκευάσματος δύο φάσεων.

Υπό αυτές τις συνθήκες, δεν είναι εφικτός ο σαφής διαχωρισμός μεταξύ του κλάσματος άμεσης και εκτεταμένης αποδέσμευσης, όπως απαιτείται από το έγγραφο θέσεων Ερωτήσεις και Απαντήσεις.

Ο αιτών/ΚΑΚ υπέβαλε νέα αξιολόγηση των δεδομένων της μελέτης μετά τη λήψη γεύματος με βάση τους διαφορετικούς τύπους εικόνων του πλάσματος που παρατηρήθηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη. Η μελέτη αξιολογούσε τα υποκείμενα που παρουσίασαν τη χαρακτηριστική εικόνα του σκευάσματος μεθυλφαινιδάτης ωσμοτικής αποδέσμευσης δύο φάσεων κατά το αρχικό στάδιο τόσο για το υπό δοκιμή όσο και για το προϊόν αναφοράς (n=8), ενώ απέκλειε υποκείμενα που παρουσίαζαν συνεχή εικόνα για τουλάχιστον μία εκ των θεραπειών.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, με τον προσδιορισμό πραγματικών διφασικών εικόνων κατά το αρχικό στάδιο απορρόφησης αποδεικνύεται η βιοϊσοδυναμία για τις τιμές AUC και C_{max} κατά το αρχικό στάδιο αμφοτέρων των υπό εξέταση προϊόντων. Τούτο οφείλεται επίσης στο γεγονός ότι όταν ελήφθησαν υπόψη μόνο τα υποκείμενα που παρουσιάζουν διακριτή κορύφωση κατά το αρχικό στάδιο μετά από γεύμα πλούσιο σε λιπαρά η ενδοατομική μεταβλητότητα μειώθηκε (19% έναντι 110% για την AUC, και 12% έναντι 67% για τη C_{max}).

Η CHMP είναι της άποψης ότι ο αιτών/ΚΑΚ παρέσχε επαρκή στοιχεία για να αποδείξει ότι η μεταβλητότητα που παρατηρήθηκε στη μελέτη μετά τη λήψη τροφής (0-2 ώρες) δεν σχετίζεται με διαφορές μεταξύ υπό δοκιμή του προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς, αλλά σχετίζεται με επίδραση

που οφείλεται στην τροφή, η οποία καθυστερεί την απορρόφηση της δραστικής ουσίας από τη στοιβάδα άμεσης αποδέσμευσης.

Φαρμακευτικά δεδομένα

Το σκεύασμα Methylphenidate Hexal φέρει εξωτερική επικάλυψη που περιέχει το κλάσμα άμεσης αποδέσμευσης το οποίο περιβάλλει τον πυρήνα παρατεταμένης αποδέσμευσης (ωσμωτικά ελεγχόμενο). Σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς, το προϊόν δοκιμής περιέχει παρόμοια έκδοχα σε ίδιες ποσότητες στην εξωτερική επικάλυψη του φαρμάκου. Η διάλυση είναι ταχεία για την εξωτερική επικάλυψη και παρόμοια μεταξύ του προϊόντος δοκιμής και του προϊόντος αναφοράς σε διάφορα μέσα με εύρος pH από 1 έως 6,8, καθώς και στα FeSSIF (προσομοιωμένο εντερικό υγρό μετά τη λήψη τροφής) και FeSSGF (προσομοιωμένο γαστρικό υγρό μετά τη λήψη τροφής).

Οι επιπρόσθετες in vitro εικόνες διάλυσης των προϊόντων δοκιμής και αναφοράς χωρίς την επικάλυψη άμεσης αποδέσμευσης υποδεικνύουν ότι παρατηρείται χρόνος υστέρησης για το κλάσμα παρατεταμένης αποδέσμευσης και ότι η δραστική ουσία στη στοιβάδα άμεσης αποδέσμευσης αποδεσμεύεται ταχέως και ανεξάρτητα από το κλάσμα παρατεταμένης αποδέσμευσης. Όπως καταδεικνύεται από όλα τα in vivo και in vitro αποτελέσματα, η φάση παρατεταμένης αποδέσμευσης (ωσμωτικά ελεγχόμενη) δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής. Η βιοϊσοδυναμία της φάσης παρατεταμένης αποδέσμευσης (2-24h) για τις τιμές AUC και C_{max} έχει αποδειχτεί τόσο μετά τη λήψη γεύματος όσο και υπό καθεστώς νηστείας.

Βάσει των ανωτέρω, κρίνεται εύλογη η χωριστή εξέταση της φάσης άμεσης αποδέσμευσης, το δε σκεύασμα άμεσης αποδέσμευσης υψηλής διαλυτότητας υπό καθεστώς νηστείας θεωρείται σχετικά μεγαλύτερης ευαισθησίας για τον εντοπισμό των διαφορών μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας.

Άδεια παρέκκλισης από τη διενέργεια μελετών μετά τη λήψη γεύματος για τις περιεκτικότητες 18 mg και 36 mg

Η βιοϊσοδυναμία μετά τη λήψη γεύματος έχει μελετηθεί μόνο για την περιεκτικότητα των 54 mg. Τα αποτελέσματα της μελέτης μετά τη λήψη τροφής που έχει διενεργηθεί με τη μέγιστη περιεκτικότητα 54 mg παρεκτάθηκαν στις χαμηλότερες περιεκτικότητες (18 και 36 mg). Η άδεια παρέκκλισης από τη διενέργεια μελετών μετά τη λήψη τροφής για τις χαμηλότερες περιεκτικότητες κρίνεται δικαιολογημένη για τους ακόλουθους λόγους:

- όλες οι περιεκτικότητες έχουν την ίδια ποιοτική σύνθεση
- όλες οι περιεκτικότητες παρασκευάζονται από τον ίδιο παρασκευαστή και με την ίδια διαδικασία
- όλες οι περιεκτικότητες παρουσιάζουν συγκρίσιμες εικόνες διάλυσης σε διάφορα μέσα με εύρος pH 1 έως 6,8, σε FeSSIF και FeSSGF
- η μεθυλφαινιδάτη παρουσιάζει γραμμική κινητική σε όλες τις περιεκτικότητες
- το εξωτερικό περίβλημα του φαρμάκου έχει ανάλογη σύνθεση σε όλες τις περιεκτικότητες και η σχέση μεταξύ της ποσότητας της ημιδιαπερατής μεμβράνης και της επιφάνειας είναι συγκρίσιμη σε όλες τις περιεκτικότητες του αιτούμενου προϊόντος. Θεωρείται ότι η ελεγχόμενη αποδέσμευση του φαρμάκου από τον πυρήνα του δισκίου οφείλεται κυρίως στη σχέση αυτή.

Επιπροσθέτως, στο σχέδιο κατευθυντήριων γραμμών για τη φαρμακοκινητική και στην κλινική αξιολόγηση των δοσολογικών σχημάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) διατυπώνεται ότι τα κανονιστικά κριτήρια που ισχύουν για τα προϊόντα τροποποιημένης αποδέσμευσης δύο φάσεων πρέπει να ακολουθούν τα κριτήρια τα οποία ισχύουν για τη φάση παρατεταμένης αποδέσμευσης με επιπρόσθετες φαρμακοκινητικές παραμέτρους (μερική AUC και C_{max}). Βάσει της αιτιολόγησης της προαναφερθείσας παρέκκλισης, η προσέγγιση περί ικανοποίησης των

απαιτήσεων για σκεύασμα μίας μονάδας (6.1.1 της κατευθυντήριας γραμμής) και η διενέργεια μίας μελέτης μετά τη λήψη τροφής κρίνεται προσφυής.

Επιπλέον, φαίνεται ότι το κλάσμα παρατεταμένης αποδέσμευσης του σκευάσματος δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή, γεγονός που επιβεβαιώνεται από τα παρόμοια αποτελέσματα των μελετών με την περιεκτικότητα των 54 mg υπό καθεστώς νηστείας και μετά τη λήψη τροφής αντίστοιχα, τόσο για το προϊόν δοκιμής όσο και για το προϊόν αναφοράς. Ως εκ τούτου, παρόμοια αποτελέσματα αναμένεται να προκύψουν από μελέτες για τις χαμηλότερες περιεκτικότητες μετά τη λήψη τροφής, όπως παρατηρήθηκε για τις χαμηλότερες περιεκτικότητες υπό καθεστώς νηστείας. Τα αποτελέσματα της διάλυσης *in vitro* επιβεβαιώνουν επίσης ότι δεν υπάρχει επίδραση από την τροφή, καθώς σε όλες τις περιεκτικότητες η διάλυση δεν επηρεάζεται ούτε από το διαφορετικό pH εντός του φυσιολογικού εύρους ούτε από την εφαρμογή μέσων διάλυσης FeSSGF ή FeSSIF.

Όσον αφορά το κλάσμα άμεσης αποδέσμευσης του σκευάσματος, κρίνεται ότι τα κριτήρια παρέκκλισης ικανοποιούνται, καθώς σε όλες τις περιεκτικότητες η σύνθεση του εν λόγω κλάσματος του σκευάσματος είναι αναλογική. Η εξωτερική στοιβάδα του σκευάσματος διαλύεται και η υψηλής διαλυτότητας μεθυλφαινιδάτη αποδεσμεύεται άμεσα.

Βάσει της ανωτέρω ανάλυσης, η CHMP αποδέχτηκε τα επιχειρήματα που εξέθεσε ο αιτών/ΚΑΚ και συμφώνησε ότι η παρέκκλιση από τη διενέργεια των μελετών μετά τη λήψη τροφής για τις χαμηλότερες περιεκτικότητες (18 mg και 36 mg) είναι δικαιολογημένη.

Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε την κοινοποίηση παραπομπής που κίνησε η Δανία δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Οι Κάτω Χώρες και η Γερμανία έκριναν ότι η χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας συνιστά δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή επανεξέτασε όλα τα δεδομένα που υπέβαλε ο αιτών προς στήριξη της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ του Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg δισκία και του προϊόντος αναφοράς.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι η βιοϊσοδυναμία αποδείχτηκε για τις φάσεις άμεσης και παρατεταμένης αποδέσμευσης υπό καθεστώς νηστείας, καθώς και για τη φάση παρατεταμένης αποδέσμευσης μετά τη λήψη τροφής.
- Η επιτροπή αναγνώρισε ότι, στη μελέτη μετά τη λήψη τροφής, δεν ικανοποιήθηκαν τα συμβατικά κριτήρια βιοϊσοδυναμίας για τη φάση άμεσης αποδέσμευσης. Ωστόσο, η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι η απόκλιση που παρατηρήθηκε αποδίδεται στη μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων καθώς και σε φυσιολογικές συνθήκες μετά την πρόσληψη γεύματος πλούσιου σε λιπαρά, κάτι το οποίο δεν σημαίνει διαφορά ποιότητας μεταξύ του Methylphenidate Hexal και των σκευασμάτων αναφοράς.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι η παρέκκλιση από τη διενέργεια μελετών μετά τη λήψη γεύματος για τις χαμηλότερες περιεκτικότητες (18 mg και 36 mg) είναι δικαιολογημένη.

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας για το Methylphenidate Hexal και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. παράρτημα I), των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης συμφωνούν με τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της συντονιστικής ομάδας όπως αναφέρονται στο παράρτημα III.