

Dodatak II

***Znanstveni zaključci i osnove za pozitivno mišljenje koje predstavlja
Europska agencija za lijekove***

Znanstveni zaključci

Cjelokupni sažetak znanstvene procjene lijeka Methylphenidate Hexal i povezanih imena (vidjeti Dodatak I)

Methylphenidate Hexal koji sadrži djelatnu tvar metilfenidat hidroklorid je filmom obložena tableta s osmotski kontroliranim produljenim oslobađanjem s jezgrom od dva sloja. Lijek je u obliku bifazne formulacije s prilagođenim oslobađanjem s fazom neposrednog oslobađanja (NO) i fazom produljenog oslobađanja (PO).

Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg i 54 mg) indiciran je za liječenje poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD, eng. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder) kod djece u dobi od 6 do 18 godina jednom dnevno ujutro i može se uzimati uz obrok ili bez obroka. Stoga se primjena lijeka Methylphenidate Hexal temelji na ispitivanjima bioekvivalencije primijenjenog i referentnog lijeka.

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet u postupku međusobnog priznavanja koji se može upotrijebiti više puta za lijek Methylphenidate Hexal u obliku tableta od 18 mg, 36 mg i 54 mg generički je zahtjev u skladu sa Člankom 10.1 Direktive 2001/83/EZ. Stoga se primjena lijeka Methylphenidate Hexal temelji na ispitivanjima bioekvivalencije primijenjenog i referentnog lijeka.

Tijekom postupka za međusobno priznavanje (MRP, eng. mutual recognition procedure) za ponovljenu uporabu Njemačka i Nizozemska navele su da nisu prikazani podaci parcijalnih mjerenja bioekvivalencije u uvjetima uz hranu (tj. maksimalna koncentracija (0-2h) ($C_{\max(0-2h)}$), površina ispod krivulje_(0-2h) ($PIK_{(0-2h)}$), $C_{\max(2-24h)}$, $PIK_{(2-24h)}$) za primijenjeni i referentni lijek. Ispitivanja uz hranjenje nisu zadovoljila standardne zahtjeve za prihvaćanje po pitanju bioekvivalencije u fazi neposrednog oslobađanja ($PIK_{(0-2h)}$ i $C_{\max(0-2h)}$). Smatra se kako je potrebno koristiti podatke parcijalnih mjerenja u uvjetima uz hranu jer se i referentni lijek može uzimati uz obrok. Stoga se mora prikazati bioekvivalencija u uvjetima uz hranu za obje faze apsorcije (NO i PO). Nadalje, nije prihvatljiva ekstrapolacija ispitivanja uz hranu s najvećom jačinom lijeka od 54 mg na manje jačine lijeka.

MRP za ponovljenu uporabu završen je 210. dana i većina dotičnih država članica složila se sa zaključcima izvješća o procjeni referentne države članice, osim Njemačke i Nizozemske koje su postavile pitanje potencijalnih ozbiljnih rizika za ljudsko zdravlje (PSRPH, eng. potential serious risk to public health). Stoga je predmet upućen Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMD(h), eng. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human). Glavno pitanje koje su postavile Njemačka i Nizozemska nije se moglo riješiti upućivanjem u CMD(h), stoga je predmet proslijeđen Povjerenstvu za lijekove za primjenu kod ljudi (CHMP, eng. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Prema odlomku Pitanja i odgovori: Stavovi o specifičnim pitanjima koja su postavljena radnoj skupini za farmakokinetiku (EMA/618604/2008 Rev. 7. 13. veljače 2013.) za formulaciju generika s bifaznim prilagođenim oslobađanjem, mora se prikazati ekvivalencija s referentnim lijekom za oba razmjera i brzine apsorcije (odražavajući PIK i C_{\max} za konvencionalne kriterije bioekvivalencije), odvojeno za fazu neposrednog oslobađanja i fazu produljenog oslobađanja:

- Za prvu fazu, procjena ekvivalencije mora se temeljiti na skraćenom PIK -u od $t=0$ do vremenske točke granične vrijednosti opisujući frakciju neposrednog oslobađanja i na temelju C_{\max} tijekom prve faze.
- Za drugu fazu, procjena ekvivalencije mora se temeljiti na PIK -u od vremenske točke granične vrijednosti do kraja promatranja i na temelju C_{\max} tijekom druge faze.

Ta su promatranja u načelu važeća za ispitivanja u stanju sitosti i natašte. Ako se ne očekuje značajna razlika u farmakokinetičkom profilu između stanja natašte i stanja sitosti, vremenske točke granične vrijednosti trebaju biti identične.

Prva farmakokinetička ispitivanja proveo je podnositelj zahtjeva/nositelj odobrenja za stavljanje u promet (MAH, eng. Marketing Authorisation Holder) u 2009.-2010. i s početkom u siječnju 2011. podnio je prvi decentralizirani postupak (DCP). Važeći postupak za ponovljenu uporabu započeo je u travnju 2012., dva mjeseca nakon objave Članka s pitanjima i odgovorima zasnovanog na stavovima Europske agencije za lijekove (EMA, eng. European Medicines Agency) koji se odnosi na bifazne formulacije. Budući da su farmakokinetička ispitivanja provedena u 2009.-2010., podnositelj zahtjeva/MAH nije razmotrio Članak s pitanjima i odgovorima koji je zasnovan na stavovima.

Farmakokinetički podaci

U prilog zahtjevu, podnositelj zahtjeva/MAH proveo je tri ispitivanja jednostruke doze u uvjetima natašte s tabletama od 18, 36 i 54 mg i jedno ispitivanje jednostruke doze u uvjetima uz hranu s tabletom od 54 mg. Podnositelj zahtjeva/MAH zahtijeva ekstrapolaciju rezultata ispitivanja uz hranu s tabletom od 54 mg na manje jačine.

Ispitivanja u uvjetima uz hranu i natašte pokazala su bioekvivalenciju između ispitivanog i referentnog lijeka koristeći cijeli interval doze ($PIK_{(0-24h)}$ i $C_{max(0-24h)}$). Intervali pouzdanosti (IP) od 90% za ta mjerenja bili su unutar intervala prihvatljivosti od 80% do 125%. Ispitivanja su pokazala bioekvivalenciju između ispitivanog i referentnog lijeka prema zahtjevima smjernica za oblik doziranja s prilagođenim oslobađanjem (*Smjernice za ispitivanje bioekvivalencije (Guideline on the investigation of bioequivalence), 2010. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 i Napomena za smjernice o prilagođenom oslobađanju oralnih i transdermalnih oblika za doziranje (Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms), 1999. EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**) koje su bile na snazi tijekom provođenja ispitivanja (2009.-2010.).

U post-hoc analizi podnositelj zahtjeva/MAH nadalje je dao rezultate parcijalnih mjerenja (PIK i C_{max}) za fazu s neposrednim oslobađanjem i fazu s produljenim oslobađanjem unutar 0-2 sata i 2-24 sata. Rezultati su pokazali da je u ispitivanjima u uvjetima natašte dokazana bioekvivalencija lijeka Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg, 54 mg) i referentnog lijeka za fazu neposrednog i produljenog oslobađanja. Međutim, farmakokinetički (FK) parametri za fazu neposrednog oslobađanja ($C_{max(0-2h)}$, $PIK_{(0-2h)}$) u ispitivanju uz hranu nisu bili unutar konvencionalnih kriterija od 80% do 125%. FK parametri za ispitivanja uz hranu za fazu neposrednog oslobađanja bili su kako je navedeno u nastavku: $C_{max(0-2h)} = 74,8 - 142,7$ i $PIK_{(0-2h)} = 60,0 - 155,6$ (90% IP).

Podnositelj zahtjeva/MAH tvrdio je kako se to primarno pripisuje visokoj varijabilnosti između ispitanika (66,5% za $C_{max(0-2h)}$, 110,1% za $PIK_{(0-2h)}$) koja je uočena u ranoj fazi s obzirom na to da su ključni parametri procjene $C_{max(0-2h)}$, i $PIK_{(0-2h)}$ vrlo blizu 100% što znači da bi se bioekvivalencija mogla prikazati i za ta dva parametra uz odgovarajuću veličinu uzorka.

Kako bi se poduprla tvrdnja da se visoka varijabilnost uočena u ispitivanju uz hranu može pripisati fiziološkim uvjetima nakon unosa obroka bogatog mastima, a ne razlikama između ispitivane i referentne formulacije, podnesena je rasprava o podacima iz literature i rezultatima ispitivanja uz hranu.

Lee *i sur.* 2003. ispitivali su farmakokinetiku Ritalina LA, kapsule od 40 mg (metilfenidat hidroklorid koji se također sastoji od NO i PO sastavnice) u uvjetima natašte i nakon primjene doručka bogatog mastima. Uočili su da početni profili metilfenidata više variraju među ispitanicima u stanju nakon obroka, nego u stanju natašte.

Što se tiče rezultata dobivenih u ispitivanju uz hranu (2009-18-PRT-2), pokazano je da kad se usporedi s ispitivanjem natašte, nekoliko ispitanika nije imalo bifazični profil već kontinuirani profil bez ranog maksimuma, gdje su se koncentracije metilfenidata sporo povećavale nakon nepravilnog vremena odgode. Uočene su dvije vrste profila. Prvi profil je bio bifazičan ("ciljni profil" referentnog lijeka Concerta) s ranim maksimumom iza kojeg slijedi smanjenje ili aproksimirani plato koncentracije u plazmi. Drugi profil je bio kontinuirani profil bez ranog maksimuma, gdje su se koncentracije metilfenidata sporo povećavale nakon nepravilnog vremena odgode.

Podnositelj zahtjeva/MAH tvrdio je da primjena formulacije bifazičnog metilfenidata s prilagođenim oslobađanjem uz obrok bogat mastima ima značajan utjecaj na pražnjenje želuca i vrijeme prolaska te stoga može dovesti do različitih oblika farmakokinetičkih profila u ranoj fazi apsorpcije.

Iako se dio za neposredno oslobađanje oblika za doziranje također brzo otapa, to se događa usred himusa. Tako je otopljeni lijek zarobljen u obroku bogatom mastima u želucu i ne može lako prodrijeti kroz želučani sadržaj. Zato otopljeni lijek iz dijela za neposredno oslobađanje dopijeva u tanko crijevo uz odgodu. Stoga se čini kako se odgođeni postupak apsorpcije frakcije za neposredno oslobađanje preklapa s apsorpcijom frakcije za produljeno oslobađanje bifazične formulacije.

U tim uvjetima nije moguće napraviti jasnu podjelu između frakcija za neposredno i produljeno oslobađanje kako se traži u članku s pitanjima i odgovorima zasnovanom na stavovima.

Podnositelj zahtjeva/MAH nadalje je predao ponovnu procjenu podataka iz ispitivanja uz hranu na temelju različitih tipova profila u plazmi koji su uočeni u ovom ispitivanju. U ispitivanju su procijenjeni ispitanici koji su pokazali karakteristični bifazični profil formulacije metilfenidata s osmotskim oslobađanjem tijekom početne faze za ispitivani i referentni lijek (n=8), a isključeni su ispitanici koji su pokazali kontinuirani profil za jedno od liječenja.

Rezultati su pokazali da je utvrđivanjem stvarnih bifazičnih profila za ranu fazu apsorpcije dokazana bioekvivalencija oba lijeka u ispitivanju i za PIK i za C_{max} tijekom početne faze. To je posljedica i činjenice da se intraindividualna varijabilnost (kod pojedinog ispitanika) smanjila (19% umjesto 110% za PIK i 12% osim 67% za C_{max}) uzimajući u obzir samo one ispitanike koji pokazuju izraženi vrh za početnu fazu u uvjetima prehrane bogate mastima.

CHMP je iznio mišljenje da je podnositelj zahtjeva/MAH predao dovoljno dokaza u prilog tvrdnji da varijabilnost uočena u ispitivanju uz hranu (0-2 sata) nije povezana s razlikama između ispitivanog i referentnog lijeka, već se veže uz učinak hrane koja odgađa apsorpciju djelatne tvari iz sloja za neposredno oslobađanje.

Farmaceutski podaci

Formulacija lijeka Methylphenidate Hexal dizajnirana je s vanjskim slojem koji sadrži dio za neposredno oslobađanje i okružuje jezgru za produljeno oslobađanje (osmotski kontrolirano). U usporedbi s izvornim lijekom, ispitivani lijek sadrži slične pomoćne tvari u istim količinama u vanjskom sloju lijeka. Otapanje vanjskog sloja brzo je i slično ispitivanom lijeku u različitim sredstvima u rasponu pH vrijednosti od 1 do 6,8 kao i u tekućini koja oponaša crijevni sadržaj nakon obroka (FeSSIF, eng. Fed state simulated intestinal fluid) i tekućini koja oponaša želučani sadržaj nakon obroka (FeSSGF, eng. Fed state simulated gastric fluid).

Dodatni profili otapanja in vitro ispitivanog i referentnog lijeka bez sloja za neposredno oslobađanje pokazuju da postoji vrijeme odgode kod dijela za produljeno oslobađanje i da se djelatna tvar iz sloja za neposredno oslobađanje oslobađa brzo i neovisno od dijela za produljeno oslobađanje. Svi rezultati in vivo i in vitro pokazuju da unos hrane ne utječe na fazu produljenog oslobađanja (osmotski kontroliranog). Dokazana je bioekvivalencija za fazu produljenog oslobađanja (2-24 h) za PIK i C_{max} u uvjetima uz hranu i natašte.

Na temelju prethodno navedene rasprave, smatra se kako je razumno zasebno promatrati fazu s neposrednim oslobađanjem te da su uvjeti natašte osjetljiviji u pogledu pronalaženja razlika između ispitivanog i referentnog lijeka za lako topljivu formulaciju s neposrednim oslobađanjem kako bi se dokazala bioekvivalencija.

Odustajanje od ispitivanja u uvjetima uz hranu za jačine od 18 mg i 36 mg

Bioekvivalencija u uvjetima uz hranu ispitivala se samo za jačinu od 54 mg. Ispitivanje uz hranu provedeno za najveću jačinu od 54 mg ekstrapolirano je na manje jačine (18 i 36 mg). Odustajanje od ispitivanja uz hranu za manje jačine smatra se opravdanim iz razloga navedenih u nastavku:

- sve jačine imaju isti kvalitativni sastav
- sve jačine proizvodi isti proizvođač i proizvode se istim postupkom
- sve jačine pokazuju profile otapanja u različitim medijima u rasponu pH od 1 do 6,8 u FeSSIF-u i FeSSGF-u koji se mogu uspoređivati
- metilfenidat pokazuje linearnu kinetiku u svim jačinama
- Vanjski sloj lijeka proporcionalan je u sastavu između svih jačina i omjer između količine polupropusne membrane i površine može se uspoređivati između svih jačina primijenjenog lijeka. Ti se omjeri smatraju ključnom sastavnicom koja je odgovorna za kontrolirano oslobađanje lijeka iz jezgre tablete.

Nadalje, nacrt smjernica za farmakokinetiku i kliničku procjenu oblika za doziranje s prilagođenim oslobađanjem (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) navodi da zakonodavni kriteriji primjenjivi za lijekove s bifazičnim prilagođenim oslobađanjem moraju biti u skladu s kriterijima koji se primjenjuju za fazu s produljenim oslobađanjem s dodatnim farmakokinetičkim parametrima (parcijalni PIK i C_{max}). Pristup s primjenom zahtjeva za formulaciju s jednom jedinicom (točka 6.1.1 smjernice) i provođenje samo jednog ispitivanja u uvjetima uz hranu smatra se odgovarajućim, uz opravdano izostavljanje koje je prethodno navedeno.

Štoviše, čini se da hrana ne utječe značajno na dio formulacije za produljeno oslobađanje, što su potvrdili slični rezultati dobiveni u ispitivanjima s jačinom od 54 mg u uvjetima uz hranu i natašte, navedenim redom, za ispitivani i referentni lijek. Stoga se očekuje da bi se slični rezultati dobili u ispitivanjima u uvjetima uz hranu za manje jačine kao što su dobiveni u ispitivanjima uz uvjete natašte za te jačine. Rezultati otapanja in vitro također potvrđuju da hrana nema utjecaj jer na otapanje ne utječe različita pH vrijednost unutar fiziološkog raspona, kao ni primjena FeSSGF ili FeSSIF medija za otapanje pri svim jačinama.

S obzirom na dio formulacije za neposredno oslobađanje, kriterij za odustajanje kod ovog dijela također se smatra ispunjenim jer se za ovaj dio formulacije koriste razmjerni sastavi. Vanjski sloj formulacije otapa se i visoko topljiv metilfenidat odmah se oslobađa.

Na temelju gornje rasprave, CHMP je prihvatio dokaze koje je predao podnositelj zahtjeva/MAH i složio se s time da je odustajanje od ispitivanja uz uvjete s hranom za manje jačine (18 mg i 36 mg) opravdano.

Temelji za pozitivno mišljenje

S obzirom na sljedeće činjenice

- Povjerenstvo je razmotrilo napomenu u uputnici koju je poslala Danska pod Člankom 29(4) Direktive 2001/83/EZ. Nizozemska i Njemačka izrazile su sumnju da izdavanje odobrenja za stavljanje u promet predstavlja potencijalan ozbiljan rizik za ljudsko zdravlje.
- Povjerenstvo je pregledalo sve podatke koje je predao podnositelj zahtjeva kako bi potkrijepio bioekvivalenciju između tableta lijeka Methylphenidate Hexal s produljenim oslobađanjem od 18 mg, 36 mg, 54 mg i referentnog lijeka.
- Povjerenstvo smatra da je bioekvivalencija pokazana u uvjetima natašte za fazu neposrednog i produljenog oslobađanja i u uvjetima uz hranu za fazu produljenog oslobađanja.
- Povjerenstvo je potvrdilo da nisu zadovoljeni konvencionalni kriteriji za bioekvivalenciju za fazu neposrednog oslobađanja u ispitivanju uz hranu. Međutim, Povjerenstvo smatra da se uočeno odstupanje pripisuje varijabilnosti između ispitanika i fiziološkim uvjetima nakon unosa obroka s mnogo masti i to ne odražava razlike u kvaliteti formulacija lijeka Methylphenidate Hexal i referentnog lijeka.
- Povjerenstvo smatra da je odustajanje od ispitivanja uz uvjete s hranom za manje jačine (18 mg i 36 mg) opravdano.

CHMP je preporučio izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za koje sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputa o lijeku ostaju u skladu sa završnim inačicama donesenim tijekom postupka koordinacijske skupine kako je navedeno u Dodatku III za lijek Methylphenidate Hexal i povezana imena (vidjeti Dodatak I).