

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-opinjoni pożittiva ppreżentata mill-Aġenzija Ewropea għall-Medicini

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Methylphenidate Hexal u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Methylphenidate Hexal, li fih is-sustanza attiva methylphenidate hydrochloride, huwa pillola miksija b'rita, b'qalba b'żewġ saffi, li terġi l-medicina bil-mod, ikkontrollata b'mod osmotiku. Il-prodott huwa formulazzjoni f'żewġ fażijiet li terġi l-medicina b'mod modifikat, b'fażi li terġi l-medicina mill-ewwel (IR) u fażi li terġi l-medicina bil-mod (PR).

Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg u 54 mg) huwa indikat fil-kura tad-disturb ta' Nuqqas ta' Attenzjoni/Attività Eċċessiva (ADHD) fi tfal ta' bejn 6 u 18-il sena, darba kuljum filgħodu u jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. L-applikazzjoni għal Methylphenidate Hexal għalhekk hija bbażata fuq studji ta' bijoekwivalenza bejn il-prodott li qed issir l-applikazzjoni għalih u l-prodott ta' referenza.

L-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suk skont il-proċedura ta' rikonossiment reċiproku (MRP) għall-użu ripetut ipprezentata għall-prodott mediċinali Methylphenidate Hexal 18mg, 36mg, 54mg pilloli hija applikazzjoni ġenerika skont l-Artikolu 10.1 tad-Direttiva 2001/83/KE. L-applikazzjoni għal Methylphenidate Hexal għalhekk hija bbażata fuq studji ta' bijoekwivalenza bejn il-prodott li qed ssir l-applikazzjoni għalih u l-prodott ta' referenza.

Matul il-proċedura ta' rikonossiment reċiproku għall-użu ripetut, il-Ġermanja u l-Pajjiżi l-Baxxi esprimew l-opinjoni li ma kinitx intweriet bijoekwivalenza f'kundizzjonijiet ta' wara l-ikel bejn il-prodott li qed issir l-applikazzjoni għalih u l-prodott ta' referenza, meta ntuzaw il-kejljiet parzjali (jigifieri l-Konċentrazzjoni massima (0-2h) ($C_{max(0-2h)}$), l-Erja taħt il-Kurva_(0-2h) ($AUC_{(0-2h)}$), is- $C_{max(2-24h)}$, u l- $AUC_{(2-24h)}$). L-istudju li fih il-medicina ngħatat wara l-ikel naqas milli jissodisfa l-kriterji standard ta' aċċettazzjoni għall-bioekwivalenza għall-faži li terġi l-medicina mill-ewwel ($AUC_{(0-2h)}$ u $C_{max(0-2h)}$). L-użu ta' kejljiet parzjali f'kundizzjoni ta' wara l-ikel tqies bħala neċessarju billi l-prodott ta' referenza jista' jittiehed ukoll mal-ikel. Għalhekk għandha tintwera l-bioekwivalenza f'kundizzjonijiet ta' wara l-ikel għaž-żewġ fażijiet ta' assorbiment (IR u PR). Barra minn hekk, l-estrapolazzjoni tal-istudju li fih il-medicina ngħatat wara l-ikel, li twettaq bl-ogħla qawwa ta' 54mg, għall-qawwiet aktar baxxi, ma tqisix bħala aċċettabbli.

Il-proċedura ta' rikonossiment reċiproku għall-użu ripetut ingħalqet f'jum 210, bil-maġġoranza tal-SMK jaqblu mal-konklużjonijiet tar-rapport ta' valutazzjoni tal-SMR hliet il-Ġermanja u l-Pajjiżi l-Baxxi li qajmu riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika (PSRPH). Għalhekk inbeda riferiment fis-CMD(h). It-tħassib ewlieni mqajjem mill-Ġermanja u l-Pajjiżi l-Baxxi ma setax jiġi solvut matul ir-riferiment lis-CMD(h), u għalhekk il-kwistjoni ġiet riferuta lis-CHMP.

Skont il-Mistoqsijiet u Tweġibiet: Pożizzjonijiet dwar kwistjonijiet speċifiċi indirizzati lill-grupp ta' hídma dwar il-farmakokinetika (EMA/618604/2008 Rev. 7. 13 ta' Frar 2013) għal formulazzjoni ġenerika f'żewġ fażijiet li terġi l-medicina b'mod modifikat, l-ekwivalenza mal-prodott ta' referenza trid tintwera kemm għal-livell kif ukoll għar-rata ta' assorbiment (li jirriflettu l-AUC u s- C_{max} għall-kriterji konvenzjonali ta' bijoekwivalenza), separatament kemm għall-faži li terġi l-medicina mill-ewwel kif ukoll għall-faži li terġi l-medicina bil-mod.

- Għall-ewwel faži, il-valutazzjoni tal-ekwivalenza għandha tkun ibbażata fuq l-AUC maqtuġħ minn $t=0$ sal-ħin ta' qtuġħ il-linja li jiddeskrivi l-frazzjon tad-doża li terġi l-medicina mill-ewwel, u fuq is- C_{max} matul l-ewwel faži.
- Għat-tieni faži, il-valutazzjoni tal-ekwivalenza għandha tkun ibbażata fuq l-AUC mill-ħin ta' qtuġħ il-linja sat-tmiem tal-perjodu ta' osservazzjoni, u fuq is- C_{max} matul it-tieni faži.

Dawn il-konsiderazzjonijiet huma fil-principju validi għall-istudji fl-istat ta' wara l-ikel u fl-istat fuq stonku vojta. Jekk ma jkun mistenni l-ebda profil farmakokinetiku differenti b'mod sinifikanti bejn l-istat ta' wara l-ikel u l-istat fuq stonku vojta, f'dak il-każ il-punt tal-ħin ta' qtugħ il-linja għandu jkun l-istess.

L-ewwel studji farmakokinetiċi twettqu mill-applikant/detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fis-snin 2009-2010 u kienu pprezentati fl-ewwel DCP minn Jannar 2011. Il-proċedura preżenti għall-użu ripetut bdiet f'April 2012, xahrejn wara li kien ippubblikat id-Dokument ta' Pożizzjoni 'Mistoqsijiet u Tweġibiet' tal-EMA (EMA/618604/2008 Rev. 4) dwar formulazzjonijiet b'żewġ fażijiet. Peress li l-istudji farmakokinetiċi twettqu fis-snin 2009-2010, id-Dokument ta' Pożizzjoni 'Mistoqsijiet u Tweġibiet' ma ġiex ikkunsidrat mill-applikant/detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Dejta farmakokinetika

B'appoġġ għall-applikazzjoni, l-applikant/detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq wettaq tliet studji b'doża unika f'kundizzjonijiet ta' stonku vojta bil-pilloli ta' 18, 36 u 54 mg u studju wieħed b'doża unika f'kundizzjonijiet ta' wara l-ikel bil-pillola ta' 54 mg. L-applikant/detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq talab estrapolazzjoni tar-riżultat mill-istudju bil-pillola ta' 54 mg li fih il-medicina ngħatat wara l-ikel, għall-qawwiet aktar baxxi.

L-istudji f'kundizzjonijiet ta' wara l-ikel u fuq stonku vojta urew bijoekwivalenza bejn il-prodott tat-test u l-prodott ta' referenza bl-użu tal-intervall shiħ tad-doża ($AUC_{(0-24h)}$ u $C_{max(0-24h)}$). L-intervall ta' kunfidenza ta' 90% għal dawn il-kejljiet kien fi ħdan l-intervall ta' aċċettazzjoni ta' 80%-125%. L-istudji wrew bijoekwivalenza bejn il-prodott tat-test u l-prodott ta' referenza skont ir-rekwiżiti tal-linja gwida għal forma ta' dożaġġ li terħi l-medicina b'mod modifikat (*Linja gwida dwar l-investigazzjoni tal-bioekwivalenza, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 u Nota għal Gwida dwar Forom ta' Dożaġġ Orali u Minn Ġol-Ġilda li Jerħu l-Medicina b'Mod Modifikat, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**) fis-seħħ fiż-żmien li twettaq l-istudju (2009 – 2010).

F'analizi post-hoc, l-applikant/detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprova wkoll riżultati għal kejljiet parzjali (AUC u C_{max}) għall-faži li terħi l-medicina b'mod immedjat u l-faži li terħi l-medicina bil-mod fi żmien 0-sagħtejn u sagħtejn-24 siegħa. Ir-riżultati wrew li ntweriet bijoekwivalenza għall-istudji f'kundizzjonijiet ta' stonku vojta bejn Methylphenidate Hexal (18mg, 36mg, 54mg) u l-prodott ta' referenza għall-faži li terħi l-medicina b'mod immedjat u l-faži li terħi l-medicina bil-mod. Madankollu, il-parametri farmakokinetiċi (PK) għall-faži li terħi l-medicina b'mod immedjat ($C_{max(0-2h)}$, $AUC_{(0-2h)}$) għall-istudju li fih il-medicina ngħatat wara l-ikel ma kinux fi ħdan il-kriterji konvenzjonali ta' 80%-125%. Il-parametri PK tal-istudju li fih il-medicina ngħatat wara l-ikel, għall-faži li terħi l-medicina b'mod immedjat, kienu dawn li ġejjin: $C_{max(0-2h)} = 74.8 - 142.7$ u $AUC_{(0-2h)} = 60.0 - 155.6$ (90% CI).

L-applikant/detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq sostna li dan huwa attribwit primarjament għall-varjabbiltà kbira intra-individwu (66.5% għas- $C_{max(0-2h)}$, 110.1% għall- $AUC_{(0-2h)}$) li kienet osservata f'din il-faži bikrija billi l-istimaturi tal-punti $C_{max(0-2h)}$ u $AUC_{(0-2h)}$ huma qrib ħafna ta' 100% li jindika li b'daq ta' kampjun adegwat setgħet tintwera bijoekwivalenza wkoll għal dawn iż-żewġ parametri.

B'appoġġ għall-affermazzjoni li l-varjabbiltà għolja li dehret fl-istudju li fih il-medicina ngħatat wara l-ikel hija attribwita għal kundizzjonijiet fiżjoloġiċi wara t-teħid ta' iklja b'kontenut għoli ta' xaħam u mhux għal differenzi bejn il-formulazzjoni tat-test u l-formulazzjoni ta' referenza, hija pprovduta diskussjoni dwar id-dejta mil-letteratura u r-riżultati miksuba fl-istudju li fih il-medicina ngħatat wara l-ikel.

Lee *et al.* 2003 investigaw il-farmakokinetika ta' Ritalin LA 40 mg kapsula (Methylphenidate hydrochloride li jikkonsisti wkoll minn komponent IR u ER) f'kundizzjonijiet ta' stonku vojta u wara l-

għoti ta' kolazzjon b'kontenut għoli ta' xaħam. Huma osservaw li l-profilu inizjali ta' methylphenidate kienu aktar varjabbli bejn l-individwi fl-istat ta' wara l-ikel milli fl-istat ta' stonku vojta.

Rigward ir-riżultati miksuba fl-istudju li fih il-medicina ngħatat wara l-ikel (2009-18-PRT-2), intwera li meta pparagunat mal-istudju li fih il-medicina ngħatat fuq stonku vojta, diversi individwi ma kellhomx profil b'żewġ fażijiet iżda profil kontinwu mingħajr konċentrazzjoni massima bikrija, fejn il-konċentrazzjonijiet ta' methylphenidate jżiedu bil-mod wara intervall (lag time) erraticu. Kienu osservati żewġ tipi ta' profili. L-ewwel profil kien profil b'żewġ fażijiet (il-“profil fil-mira” tal-prodott ta' referenza Concerta) b'konċentrazzjoni massima bikrija segwita minn tnaqqis jew livell stabbli approssimat fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma. It-tieni profil kien profil kontinwu mingħajr konċentrazzjoni massima bikrija, fejn il-konċentrazzjonijiet ta' methylphenidate jżiedu bil-mod wara intervall erraticu.

L-applikant/detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq sostna li l-għoti ta' formulazzjoni ta' methylphenidate b'żewġ fażijiet li terħi l-medicina b'mod modifikat flimkien ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam kellu impatt kbir fuq it-tbattil tal-istonku u fuq il-ħin tal-passaġġ, u għalhekk, jista' jwassal għal mudelli differenti fil-profilu farmakokinetiċi fil-fażi tal-assorbiment bikri.

Għalkemm il-parti tal-forma ta' dożaġġ li terħi l-medicina mill-ewwel ukoll tinħall malajr, dan iseħħ f'nofs il-kimo. Għalhekk, il-medicina maħlula tinqabad mill-ikla b'kontenut għoli ta' xaħam fl-istonku u ma tkunx tista' taqbez faċilment il-kontenut tal-istonku. Għalhekk, il-medicina maħlula mill-porzjon tal-forma tad-dożaġġ li terħi l-medicina mill-ewwel tasal fl-imsaren biss wara dewmien. Minħabba f'hekk, il-proċess sostnut tal-assorbiment tal-frazzjon li jerħi l-medicina mill-ewwel jidher li jaħbat mal-assorbiment tal-frazzjon tal-formulazzjoni b'żewġ fażijiet li jerħi l-medicina bil-mod.

F'dawn il-kundizzjonijiet mhuwiex possibbli qtugħ il-linja ċar bejn il-frazzjon li jerħi l-medicina mill-ewwel u l-frazzjon li jerħi l-medicina bil-mod kif mitlub mid-dokument ta' pożizzjoni 'Mistoqsijiet u Tweġibiet'.

L-applikant/detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprova evalwazzjoni mill-ġdid tad-dejta mill-istudju li fih il-medicina ngħatat wara l-ikel, ibbażata fuq it-tipi differenti ta' profili fil-plażma li kienu osservati f'dan l-istudju. L-istudju evalwa l-individwi li wrew il-profilu bifażiku karatteristiku tal-formulazzjoni ta' methylphenidate b'rilaxx osmotiku matul il-fażi inizjali kemm għat-test kif ukoll għar-referenza (n=8), u eskluđu individwi li wrew profilu kontinwu għal mill-anqas wieħed mit-trattamenti.

Ir-riżultati wrew li bl-identifikazzjoni ta' profili tassew bifażiċi għall-fażi ta' assorbiment bikri, hija ppruvata l-bioekwivalenza kemm għall-AUC kif ukoll għas- C_{max} matul il-fażi inizjali bejn iż-żewġ prodotti tal-investigazzjoni. Dan huwa dovut ukoll għall-fatt li l-varjabbiltà intra-individwu naqset (19% minflok 110% għall-AUC, u 12% minflok 67% għas- C_{max}) billi jitqiesu biss dawk l-individwi li juru konċentrazzjoni massima distinta għall-fażi inizjali f'kundizzjonijiet fejn il-medicina ngħatat wara t-teħid ta' ikel b'ħafna xaħam.

Is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-applikant/detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprova biżżejjed evidenza sabiex jipprova li l-varjabbiltà li dehret fl-istudju li fih il-medicina ngħatat wara l-ikel (0-saġħtejn) mhijiex relatata ma' differenzi bejn il-prodott tat-test u l-prodott ta' referenza, iżda hija relatata ma' effett ikkawżat mill-ikel, li jittardja l-assorbiment tas-sustanza attiva mis-saff li jerħi l-medicina mill-ewwel.

Dejta farmaċewtika

Il-formulazzjoni ta' Methylphenidate Hexal hija ddisinjata b'kisja fuq barra li fiha l-parti li terħi l-medicina mill-ewwel madwar il-qalba li terħi l-medicina bil-mod (ikkontrollata b'mod osmotiku). Meta mqabbel mal-prodott originatur, il-prodott tat-test fih eċċipjenti simili fl-istess ammonti fil-kisja ta' barra tal-medicina. It-tidwib huwa rapidu għall-kisja ta' barra u simili bejn il-prodott tat-test u l-

prodott ta' referenza f'diversi mezzi fil-medda ta' pH ta' 1 sa 6.8 kif ukoll fil-FeSSIF (Fed state simulated intestinal fluid) u l-FeSSGF (Fed state simulated gastric fluid).

Il-profilu in vitro addizzjonali tat-tidwib tal-prodott tat-test u tal-prodott ta' referenza mingħajr il-kisja li terhi l-medicina mill-ewwel juru li jidher intervall għall-parti li terhi l-medicina bil-mod u li s-sustanza attiva fis-saff immedjat tintreha malajr u b'mod indipendenti mill-parti li terhi l-medicina bil-mod. Ir-rizultati in vivo u in vitro kollha jindikaw li l-fazi li terhi l-medicina bil-mod (ikkontrollata b'mod osmotiku) mhijiex affettwata mit-tehid tal-ikel. Intweriet bijoekwivalenza għall-fazi li terhi l-medicina bil-mod (2-24 siegħa) għall-AUC u s-Cmax f'kundizzjonijiet ta' wara l-ikel u fuq stonku vojta.

Abbażi tad-diskussjoni ta' hawn fuq, huwa meqjus raġonevoli li wieħed iħares lejn il-fazi li terhi l-medicina mill-ewwel separatament, u l-kundizzjonijiet ta' stonku vojta huma kkunsidrati aktar sensitivi biex tinstab id-differenza bejn il-prodott tat-test u l-prodott ta' referenza għal formulazzjoni solubbli ħafna li terhi l-medicina mill-ewwel, sabiex tingħata prova tal-bioekwivalenza.

Rinunzja għall-istudji f'kundizzjonijiet ta' wara l-ikel għall-qawwiet ta' 18 mg u 36 mg

Il-bioekwivalenza wara l-ikel ġiet studjata biss fil-qawwa ta' 54 mg. L-istudju li fih il-medicina ngħatat wara l-ikel, li twestaq bl-ogħla qawwa ta' 54mg, ġie estrapolat għall-qawwiet aktar baxxi (18 u 36 mg). Ir-rinunzja għall-istudji f'kundizzjonijiet ta' wara l-ikel għall-qawwiet aktar baxxi hija kkunsidrata bħala ġustifikata għar-raġunijiet li ġejjin:

- il-qawwiet kollha għandhom l-istess għamla kwalitattiva
- il-qawwiet kollha huma mmanifatturati mill-istess manifattur u proċess
- il-qawwiet kollha juru profili ta' tidwib komparabbli f'diversi mezzi fil-medda ta' pH ta' 1 sa 6.8, fil-FeSSIF u l-FeSSGF
- methylphenidate juri kinetika lineari bejn il-qawwiet kollha
- Il-kisja ta' barra tal-medicina hija proporzjonali fl-għamla tul il-qawwiet kollha u l-proporzjon bejn l-ammont tal-membrana semipermeabbli u l-erja tal-wiċċ huwa komparabbli bejn il-qawwiet kollha għall-prodott li qed issir l-applikazzjoni għalih. Dawn il-proporzjonijiet huma kkunsidrati bħala element ewlieni responsabbli għar-reħi kkontrollat tal-medicina mill-qalba tal-pillola.

Barra minn hekk, l-abbozz ta' linja gwida dwar l-evalwazzjoni farmakokinetika u klinika ta' forom ta' dożaġġ li jerħu l-medicina b'mod modifikat (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) isostni li l-kriterji regolatorji applikati għall-prodotti b'żewġ fażijiet li jerħu l-medicina b'mod modifikat għandhom isegwu l-kriterji applikati għall-fazi li terhi l-medicina bil-mod b'parametri farmakokinetiċi addizzjonali (AUC u C_{max} parzjali). L-approċċ li r-rekwiżiti jiġu applikati għal formulazzjoni ta' unità unika (6.1.1 tal-linja gwida) u jitwettaq studju wieħed f'kundizzjonijiet ta' wara l-ikel huwa meqjus bħala adegwat, bil-ġustifikazzjoni għar-rinunzja mogħtija hawn fuq.

Barra minn hekk, jidher li l-parti tal-formulazzjoni li terhi l-medicina bil-mod mhijiex affettwata b'mod sinifikanti mill-ikel, li huwa kkonfermat mir-rizultati simili miksuba fl-istudji bil-qawwa ta' 54 mg f'kundizzjonijiet ta' stonku vojta u wara l-ikel, rispettivament, kemm għall-prodott tat-test kif ukoll għall-prodott ta' referenza. Għalhekk, huwa mistenni li jinkisbu rizultati simili fl-istudji li jsiru bil-medicina mogħtija wara l-ikel bħal dawk miksuba fl-istudji li saru bil-medicina mogħtija fuq stonku vojta għal dawn il-qawwiet. Ir-rizultati tat-tidwib in vitro jikkonfermaw ukoll li ma hemm l-ebda effett tal-ikel, billi t-tidwib mhuwiex affettwat minn pH differenti fi ħdan il-medda fiżjoloġika jew mill-applikazzjoni ta' mezzi ta' tidwib FeSSGF jew FeSSIF għal kwalunkwe waħda mill-qawwiet.

Rigward il-parti tal-formulazzjoni li terhi l-medicina mill-ewwel, il-kriterji tar-rinunzja għal din il-parti huma wkoll ikkunsidrati bħala ssodisfati billi jintużaw kompożizzjonijiet proporzjonali għal din il-parti

tal-formulazzjoni. Is-saff ta' barra tal-formulazzjoni jinħall u methylphenidate li huwa solubbli ħafna jintreħa mill-ewwel.

Abbażi tad-diskussjoni ta' hawn fuq, is-CHMP aċċetta l-argumenti pprovduti mill-applikant/detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u qabel li r-rinunzja għall-istudji f'kundizzjonijiet ta' wara l-ikel għall-qawwiet aktar baxxi (18 mg u 36 mg) hija ġustifikata.

Raġunijiet għall-opinjoni pożittiva

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-riferiment mibdi mid-Danimarka skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE. Il-Pajjiżi l-Baxxi u l-Ġermanja ħassew li l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jikkostitwixxi riskju potenzjali serju għas-saħħa pubblika.
- Il-Kumitat ivvaluta d-dejta kollha pprezentata mill-applikant sabiex jappoġġa l-bijoekwivalenza bejn Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg pilloli li jerġu l-medicina bil-mod u l-prodott ta' referenza.
- Il-Kumitat huwa tal-opinjoni li l-bijoekwivalenza ntweriet f'kundizzjonijiet ta' stonku vojta għall-fażi li terġi l-medicina mill-ewwel u l-fażi li terġi l-medicina bil-mod u f'kundizzjonijiet ta' wara l-ikel għall-fażi li terġi l-medicina bil-mod.
- Il-Kumitat irrikonoxxa li l-kriterji konvenzjonali għall-bijoekwivalenza ma kinux issodisfati għall-fażi li terġi l-medicina mill-ewwel fl-istudju li fih il-medicina ngħatat wara l-ikel. Madankollu, il-Kumitat huwa tal-opinjoni li d-devjazzjoni osservata hija attribwita għall-varjabbiltà bejn l-individwi u għal kundizzjonijiet fiżjoloġiċi wara t-teħid ta' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam u ma tfissirx differenzi fil-kwalità bejn Methylphenidate Hexal u l-formulazzjonijiet ta' referenza.
- Il-Kumitat huwa tal-opinjoni li r-rinunzja għall-istudji f'kundizzjonijiet ta' wara l-ikel għall-qawwiet aktar baxxi (18 mg u 36 mg) hija ġustifikata.

is-CHMP irrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif għalihom jibqgħu skont il-verżjonijiet finali miksuba matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmija fl-Anness III għal Methylphenidate Hexal u ismijiet assoċjati (ara Anness I).