

Príloha II

***Vedecké závery a odôvodnenie pozitívneho stanoviska predložené
Európskou agentúrou pre lieky***

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Methylphenidate Hexal a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Liek Methylphenidate Hexal, ktorý obsahuje účinnú látku metylfenidátchlorid, je filmom obalená tableta s osmoticky riadeným predĺženým uvoľňovaním s dvojvrstvom jadrom. Tento liek je dvojfázová zmes s modifikovaným uvoľňovaním, s fázou okamžitého uvoľňovania (IR) a fázou predĺženého uvoľňovania (PR).

Liek Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg a 54 mg) je indikovaný na liečbu poruchy pozornosti/hyperaktivity (ADHD) u detí vo veku od 6 do 18 rokov. Liek sa užíva raz denne ráno a môže sa užívať spolu s jedlom alebo bez jedla. Žiadosť pre liek Methylphenidate Hexal je preto založená na štúdiách biologickej rovnocennosti medzi referenčným liekom a liekom, pre ktorý bola predložená žiadosť.

Žiadosť o povolenie na uvedenie na trh na základe postupu vzájomného uznávania pre opakované použitie predložená pre liek Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg tablety je žiadosť pre generický liek v súlade s článkom 10 ods.1 smernice 2001/83/ES. Žiadosť pre liek Methylphenidate Hexal je preto založená na štúdiách biologickej rovnocennosti medzi referenčným liekom a liekom, pre ktorý bola predložená žiadosť.

Nemecko a Holandsko vyslovili počas postupu vzájomného uznávania pre opakované použitie názor, že v prípade referenčného lieku a lieku, pre ktorý bola predložená žiadosť, sa nepreukázala biologická rovnocennosť v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom s použitím čiastkových metrík (t. j. maximálna koncentrácia (0-2h) ($C_{\max(0-2h)}$), oblasť pod krivkou_(0-2h) ($AUC_{(0-2h)}$), $C_{\max(2-24h)}$, $AUC_{(2-24h)}$). Štúdiá skúmajúca užívanie lieku spolu s jedlom nespĺňala štandardné kritériá prijateľnosti pre biologickú rovnocennosť pre fázu okamžitého uvoľňovania ($AUC_{(0-2h)}$ a $C_{\max(0-2h)}$). Použitie čiastkových metrík v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom sa považovalo za nevyhnutné, keďže referenčný liek sa môže užívať spolu s jedlom. Preto sa mohla preukázať biologická rovnocennosť v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom pre obidve fázy absorpcie (IR a PR). Extrapolácia štúdie skúmajúcej užívanie lieku spolu s jedlom, pri ktorej sa použila najvyššia sila 54 mg, na nižšie sily, sa považovala za neprijateľnú.

Postup vzájomného uznávania pre opakované použitie bol uzavretý na 210. deň, pričom väčšina zúčastnených členských štátov súhlasila so závermi hodnotiacej správy referenčného členského štátu okrem Nemecka a Holandska, ktoré sa obávali potenciálneho závažného rizika pre verejné zdravie (PSRPH). Koordinačná skupina CMD(h) preto iniciovala postúpenie veci. Hlavná výhrada, ktorú malo Nemecko a Holandsko, sa nemohla vyriešiť počas konania o postúpenej veci koordinačnej skupiny CMD(h) a vec bola preto ďalej postúpená výboru CHMP.

Podľa dokumentu otázok a odpovedí: Stanoviská ku konkrétnym otázkam adresovaným pracovnej skupine pre farmakokinetiku (EMA/618604/2008 rev. znenie 7. 13. február 2013) v súvislosti s dvojfázovou generickou zmesou s modifikovaným uvoľňovaním; musí sa preukázať rovnocennosť s referenčným liekom, pokiaľ ide o rozsah a rýchlosť absorpcie (musí odzrkadľovať AUC a C_{\max} pre konvenčné kritériá biologickej rovnocennosti), samostatne pre fázu okamžitého uvoľňovania a pre fázu predĺženého uvoľňovania:

- Pre prvú fázu má byť posúdenie rovnocennosti založené na redukovanej hodnote AUC od času $t=0$ až do uzávierky s opisom frakcie dávky s okamžitým uvoľňovaním, a na hodnote C_{\max} počas prvej fázy.

- Pre druhú fázu má byť posúdenie rovnocennosti založené na hodnote AUC od času uzávierky až do konca doby pozorovania a na hodnote C_{max} počas druhej fázy.

Tieto úvahy v podstate platia pre štúdie skúmajúce užívanie lieku spolu s jedlom a bez jedla. Ak sa nepredpokladá výrazne odlišný farmakokinetický profil pri užívaní lieku nalačno a pri užívaní lieku spolu s jedlom, potom sa predpokladá, že časový bod uzávierky by mal byť rovnaký.

Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil prvé farmakokinetické štúdie v rokoch 2009-2010 a predložil ich v rámci prvého decentralizovaného postupu v januári 2011. Aktuálny postup pre opakované použitie sa začal v apríli 2012, dva mesiace po uverejnení stanoviska agentúry EMA k otázkam a odpovediam (EMA/618604/2008 rev. znenie 4) v súvislosti s dvojfázovými zmesami. Keďže tieto farmakokinetické štúdie sa uskutočnili v rokoch 2009-2010, stanovisko k otázkam a odpovediam žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh nezohľadnil.

Farmakokinetické údaje

Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil na podporu žiadosti tri štúdie, v ktorých sa použila jedna dávka lieku a sily tabliet 18, 36 a 54 mg v podmienkach užívania lieku nalačno, a jednu štúdiu, v ktorej sa použila jedna dávka a sila tablety 54 mg v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom. Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh žiada o extrapoláciu výsledkov zo štúdie skúmajúcej užívanie lieku spolu s jedlom, v ktorej sa použila 54 mg tableta, na nižšie sily.

Štúdie skúmajúce užívanie lieku spolu s jedlom a nalačno preukázali biologickú rovnocennosť medzi testovaným liekom a referenčným liekom s použitím celého dávkového intervalu ($AUC_{(0-24h)}$ a $C_{max(0-24h)}$). 90 % IS pre tieto merania boli v rámci intervalu prijateľnosti 80 %-125 %. Štúdie preukázali biologickú rovnocennosť medzi testovaným liekom a referenčným liekom podľa požiadaviek usmernenia k dávkovej forme s modifikovaným uvoľňovaním (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 and Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr* [Usmernenie k výskumu biologickej rovnocennosti, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. znenie 1 a Poznámka k usmerneniu k perorálnym a transdermálnym dávkovým formám s modifikovaným uvoľňovaním, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 opr. *]*), ktoré boli platné v čase uskutočnenia štúdie (2009 – 2010).

V jednej analýze post-hoc žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh ďalej predložil výsledky pre čiastkové metriky (AUC a C_{max}) pre fázu okamžitého uvoľňovania a fázu predĺženého uvoľňovania do 0-2 hodín a 2-24 hodín. Výsledky preukázali, že v štúdiách skúmajúcich podmienky užívania lieku nalačno sa dokázala biologická rovnocennosť medzi liekom Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg, 54 mg) a referenčným liekom pre fázu okamžitého uvoľňovania a fázu predĺženého uvoľňovania. Farmakokinetické parametre pre fázu okamžitého uvoľňovania ($C_{max(0-2h)}$, $AUC_{(0-2h)}$) v štúdiu skúmajúcej užívanie lieku spolu s jedlom však neboli v rámci konvenčných kritérií 80 %-125 %. Farmakokinetické parametre v štúdiu skúmajúcej užívanie lieku spolu s jedlom pre fázu okamžitého uvoľňovania boli takéto: $C_{max(0-2h)} = 74,8 - 142,7$ a $AUC_{(0-2h)} = 60,0 - 155,6$ (90 % IS).

Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyhlásil, že tieto výsledky sa môžu pripísať najmä vysokej intraindividuálnej variabilite (66,5 % pre $C_{max(0-2h)}$, 110,1 % pre $AUC_{(0-2h)}$) pozorovanej v tejto skorej fáze, keďže bodové odhady $C_{max(0-2h)}$ a $AUC_{(0-2h)}$ sa blížila k 100 %, z čoho vyplýva, že pri adekvátnej veľkosti vzorky sa biologická rovnocennosť mohla preukázať aj pre tieto dva parametre.

Na podporu tvrdenia, že vysoká variabilita pozorovaná v štúdiu skúmajúcej užívanie lieku spolu s jedlom sa pripisuje fyziologickým podmienkam po príjme jedla s vysokým obsahom tuku, a nie rozdielom medzi testovanou zmesou a referenčnou zmesou, bola predložená diskusia o údajoch z literatúry a výsledky získané zo štúdie skúmajúcej užívanie lieku spolu s jedlom.

Lee a kol. (2003) skúmali farmakokinetiku lieku Ritalin LA 40 mg kapsula (metylfenidátchlorid obsahujúci zložky IR a ER) v podmienkach užívania lieku nalačno a po podaní raňajok s vysokým obsahom tuku. Autori pozorovali, že pôvodné profily metylfenidátu boli u jedincov premenlivejšie pri užívaní lieku spolu s jedlom ako pri užívaní lieku nalačno.

Pokiaľ ide o výsledky získané v štúdiu skúmajúcej užívanie lieku spolu s jedlom (2009-18-PRT-2), preukázalo sa, že v porovnaní so štúdiou skúmajúcou užívanie lieku nalačno niektorí jedinci nemali dvojfázový profil, ale kontinuálny profil bez skorého maxima, na základe čoho sa koncentrácie metylfenidátu pomaly zvyšovali po nevypočítateľnom latenčnom čase. Pozorovali sa dva typy profilov. Prvý profil bol dvojfázový („cieľový profil“ referenčného lieku Concerta) so skorým maximom a potom nasledoval pokles alebo aproximované plató plazmatických koncentrácií. Druhý profil bol kontinuálny bez skorého maxima, na základe čoho sa koncentrácie metylfenidátu pomaly zvyšovali po nevypočítateľnom latenčnom čase.

Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyhlásil, že podávanie dvojfázovej metylfenidátovej zmesi s modifikovaným uvoľňovaním spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku má veľký vplyv na vyprázdňovanie žalúdka a čas prechodu, čo môže viesť k odlišným tvarom farmakokinetických profilov v prvej fáze absorpcie.

Aj keď sa časť dávkovej formy s okamžitým uvoľňovaním ľahko rozpúšťa, pozoruje sa to v strede natrávanej potravy. Teda rozpustený liek sa v žalúdku zachytí v potrave s vysokým obsahom tuku a nemôže ľahko obísť obsah žalúdka. Rozpustený liek z časti dávkovej formy s okamžitým uvoľňovaním sa preto dostane s oneskorením len do tenkého čreva. V dôsledku toho sa nepretržitý proces absorpcie frakcie s okamžitým uvoľňovaním zrejme prekrýva s absorpciou frakcie dvojfázovej zmesi s predĺženým uvoľňovaním.

Za týchto podmienok sa nemôže oddeliť frakcia s okamžitým uvoľňovaním od frakcie s predĺženým uvoľňovaním podľa požiadaviek stanoviska k otázkam a odpovediam.

Žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh ďalej predložil opätovné vyhodnotenie údajov zo štúdie skúmajúcej užívanie lieku spolu s jedlom na základe rôznych typov plazmatických profilov pozorovaných v tejto štúdiu. Štúdia hodnotila jedincov, ktorí mali charakteristický dvojfázový profil metylfenidátovej zmesi s osmoticky riadeným uvoľňovaním počas prvej fázy pre testovaný liek aj referenčný liek (n=8) a jedinci s kontinuálnym profilom aspoň pri jednej liečbe boli vylúčení.

Výsledky preukázali, že na základe identifikácie skutočných dvojfázových profilov pre fázu skorej absorpcie sa preukázala biologická rovnocennosť pre AUC aj C_{max} počas prvej fázy medzi obidvomi skúmanými liekmi. Takýto výsledok sa dosiahol aj vďaka tomu, že intraindividuálna variabilita sa znížila (19 % namiesto 110 % pre AUC a 12 % namiesto 67 % pre C_{max}), keď sa brali do úvahy len jedinci, ktorí mali odlišné maximum pre prvú fázu v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku.

Výbor CHMP dospel k názoru, že žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil dostatočné dôkazy, že variabilita pozorovaná v štúdiu skúmajúcej užívanie lieku spolu s jedlom (0-2 hodiny) nesúvisí s rozdielmi medzi testovaným liekom a referenčným liekom, ale súvisí s účinkom vyvolaným jedlom, ktoré odďaľuje absorpciu účinnej látky z vrstvy s okamžitým uvoľňovaním.

Farmaceutické údaje

Zmes Methylphenidate Hexal má vonkajší obal obsahujúci časť s okamžitým uvoľňovaním, ktorý obklopuje jadro s predĺženým uvoľňovaním (osmoticky riadené). Vonkajší obal lieku testovaného lieku obsahuje podobné pomocné látky v rovnakých množstvách ako pôvodný liek. Rozpúšťanie vonkajšieho obalu testovaného lieku aj referenčného lieku je rýchle a podobné v rôznych médiách v rozsahu pH od

1 do 6,8, ako aj vo FeSSIF (črevná tekutina simulujúca stav po prijatí potravy) a FeSSGF (žalúdočná tekutina simulujúca stav po prijatí potravy).

Ďalšie profily rozpúšťania testovaného lieku a referenčného lieku in vitro bez obalu s okamžitým uvoľňovaním dokazujú, že oneskorenie sa pozoruje v časti s predĺženým uvoľňovaním a účinná látka vo vrstve s okamžitým uvoľňovaním sa uvoľňuje rýchlo a nezávisle od časti s predĺženým uvoľňovaním. Všetky výsledky in vivo aj in vitro naznačujú, že fáza predĺženého uvoľňovania (osmoticky riadeného) nie je ovplyvnená príjmom jedla. Biologická rovnocennosť sa preukázala pre fázu predĺženého uvoľňovania (2-24 hodín) pre AUC a C_{max} v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom a nalačno.

Na základe uvedenej diskusie sa považuje za odôvodnené skúmať fázu okamžitého uvoľňovania samostatne a podmienky užívania jedla nalačno sa považujú za citlivejšie v súvislosti so zistením rozdielu medzi testovaným liekom a referenčným liekom pre vysoko rozpustnú zmes s okamžitým uvoľňovaním na poskytnutie dôkazu biologickej rovnocennosti.

Upustenie od štúdií biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom pre sily 18 mg a 36 mg

Biologická rovnocennosť v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom sa skúmala len s použitím sily 54 mg. Štúdiá skúmajúca užívanie lieku spolu s jedlom, v ktorej sa použila najvyššia sila 54 mg, sa extrapolovala na nižšie sily (18 a 36 mg). Upustenie od štúdií biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom na nižšie sily sa považuje za odôvodnené z týchto dôvodov:

- všetky sily majú rovnaké kvalitatívne zloženie,
- všetky sily vyrába rovnaký výrobca a vyrábajú sa v rovnakom procese,
- všetky sily majú porovnateľné profily rozpúšťania v rôznych médiách v rozsahu pH od 1 do 6,8, v FeSSIF a FeSSGF,
- metylfenidát prejavuje lineárnu kinetiku pri všetkých silách,
- vonkajší obal lieku má úmerné zloženie pre všetky sily a pomer medzi polopriepustnou membránou a povrchovou plochou je porovnateľný pri všetkých silách lieku, pre ktorý bola podaná žiadosť. Tieto pomery sa považujú za kľúčový prvok zodpovedný za riadené uvoľňovanie lieku z jadra tablety.

V návrhu usmernenia k farmakokinetickému a klinickému hodnoteniu dávkových foriem s modifikovaným uvoľňovaním (EMA/CPMP/EWP/280/96 opr. 1) sa uvádza, že regulačné kritériá použité pre dvojfázové lieky s modifikovaným uvoľňovaním by sa mali riadiť kritériami použitými pre fázu predĺženého uvoľňovania s ďalšími farmakokinetickými parametrami (parciálne AUC a C_{max}). Prístup aplikácie požiadaviek na zmes s jednou jednotkou (usmernenie, časť 6.1.1) a uskutočnenia jednej štúdie v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom sa považuje za primeraný spolu s odôvodnením uvedeného upustenia od štúdií biologickej rovnocennosti.

Zdá sa, že časť zmesi s predĺženým uvoľňovaním nie je výrazne ovplyvnená jedlom, čo potvrdzujú podobné výsledky získané v štúdiách, v ktorých sa použila sila 54 mg v podmienkach užívania lieku nalačno a spolu s jedlom pre testovaný liek aj referenčný liek. Preto sa predpokladá, že v štúdiách skúmajúcich užívanie lieku spolu s jedlom, v ktorých sa použijú nižšie sily, sa získajú podobné výsledky ako v štúdiách skúmajúcich užívanie lieku nalačno pre tieto sily. Výsledky rozpúšťania in vitro tiež potvrdzujú, že jedlo nemá vplyv, keďže rozpúšťanie nie je ovplyvnené rôznym pH vo fyziologickom rozsahu alebo použitím rozpúšťacích médií FeSSGF alebo FeSSIF pre ktorúkoľvek silu.

Pokiaľ ide o časť zmesi s okamžitým uvoľňovaním, kritériá pre upustenie od štúdií biologickej rovnocennosti pre túto časť sa považujú za splnené, keďže pre túto časť zmesi boli použité úmerné zloženia. Vonkajšia vrstva zmesi sa rozpustí a vysoko rozpustný metylfenidát sa okamžite uvoľní.

Na základe uvedenej diskusie výbor CHMP prijal argumenty, ktoré predložil žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh a súhlasil s tým, že upustenie od štúdií biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom pre nižšie sily (18 mg a 36 mg) je odôvodnené.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Kedže

- výbor vzal do úvahy oznámenie postúpení veci, ktoré iniciovalo Dánsko podľa článku 29, ods. 4 smernice 2001/83/ES. Holandsko a Nemecko usúdili, že vydanie povolenia na uvedenie lieku na trh predstavuje potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie,
- výbor preskúmal všetky údaje, ktoré predložil žiadateľ na podporu biologickej rovnocennosti medzi liekom Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním a referenčným liekom,
- výbor dospel k názoru, že biologická rovnocennosť sa preukázala v podmienkach užívania lieku nalačno pre fázu okamžitého a predĺženého uvoľňovania a v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom pre fázu predĺženého uvoľňovania,
- výbor uznal, že v štúdií skúmajúcej užívanie lieku spolu s jedlom neboli splnené konvenčné kritériá biologickej rovnocennosti pre fázu okamžitého uvoľňovania. Výbor však dospel k názoru, že pozorovaná odchýlka je spôsobená variabilitou medzi jedincami a fyziologickými podmienkami po príjme jedla s vysokým obsahom tuku, čo sa nepremieta do rozdielov v kvalite medzi liekom Methylphenidate Hexal a referenčnými zmesami,
- výbor dospel k názoru, že upustenie od štúdií biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom pre nižšie sily (18 mg a 36 mg) je odôvodnené,

výbor CHMP odporučil vydať povolenia na uvedenie na trh, a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú konečné verzie dosiahnuté počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III pre liek Methylphenidate Hexal a súvisiace názvy (pozri prílohu I).