

Priloga II

***Znanstveni zaključki in podlaga za pozitivno mnenje, ki jih je predstavila
Evropska agencija za zdravila***

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Methylphenidate Hexal in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Zdravilo Methylphenidate Hexal, ki vsebuje zdravilno učinkovino metilfenidatijev klorid, je osmozno nadzorovana, filmsko obložena tableta s podaljšanim sproščanjem z dvoplastnim jedrom. Zdravilo je dvofazna formulacija s prirejenim sproščanjem, kar vključuje fazo s takojšnjim sproščanjem in fazo s podaljšanim sproščanjem.

Zdravilo Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg in 54 mg) je indicirano za zdravljenje motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) pri otrocih, starih od 6 do 18 let. Jemlje se enkrat na dan, zjutraj, s hrano ali brez nje. Uporaba zdravila Methylphenidate Hexal temelji na študijah biološke enakovrednosti med uporabljenim in referenčnim zdravilom.

Vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg tablete za večkratno uporabo s postopkom z medsebojnim priznavanjem je generična vloga v skladu s členom 10.1 Direktive 2001/83/ES. Uporaba zdravila Methylphenidate Hexal temelji na študijah biološke enakovrednosti med uporabljenim in referenčnim zdravilom.

Med postopkom z medsebojnim priznavanjem za večkratno uporabo sta Nemčija in Nizozemska menili, da biološka enakovrednost med uporabljenim in referenčnim zdravilom niso pokazali pri pogojih na poln želodec z uporabo delne metrike (tj. največja koncentracija (0–2 h) ($C_{\max(0-2h)}$), površina pod krivuljo $_{(0-2h)}$ ($AUC_{(0-2h)}$), $C_{\max(2-24h)}$, $AUC_{(2-24h)}$). Študija pri pogojih na poln želodec ni izpolnila standardnih meril za sprejemljivost biološke enakovrednosti za fazo s takojšnjim sproščanjem ($AUC_{(0-2h)}$ in $C_{\max(0-2h)}$). Uporaba delne metrike pri pogojih na poln želodec je nujna, saj se lahko referenčno zdravilo jemlje skupaj s hrano. Zato je treba biološko enakovrednost pri pogojih na poln želodec pokazati za obe fazi absorpcije (takojšnje in podaljšano sproščanje). Poleg tega ekstrapolacija študije pri pogojih na poln želodec, opravljene z največjo jakostjo 54 mg, na manjše jakosti ni bila sprejemljiva.

Postopek z medsebojnim priznavanjem za večkratno uporabo se je končal 210. dan, pri čemer se je večina zadevnih držav članic strinjala z zaključki poročila o oceni referenčne države članice, z izjemo Nemčije in Nizozemske, ki sta izpostavili morebitno resno tveganje za javno zdravje. Skupina CMD(h) je zato sprožila napotitveni postopek. Glavnega pomisleka, ki sta ga izpostavili Nemčija in Nizozemska, med napotitvenim postopkom skupine CMD(h) ni bilo mogoče odpraviti, zato je bila zadeva posredovana odboru CHMP.

V skladu s vprašanji in odgovori: stališča glede specifičnih vprašanj, naslovljenih na delovno skupino za farmakokinetiko (EMA/618604/2008 Rev. 7. 13. februar 2013), za generično dvofazno formulacijo s prirejenim sproščanjem: enakovrednost z referenčnim zdravilom je treba pokazati tako za obseg kot hitrost absorpcije (kar odraža AUC in C_{\max} za konvencionalna merila biološke enakovrednosti) in sicer ločeno za fazo s takojšnjim in podaljšanim sproščanjem:

- pri prvi fazi mora ocena enakovrednosti temeljiti na odrezani AUC od $t = 0$ do razmejitvene časovne točke, ki opisuje frakcijo odmerka s takojšnjim sproščanjem, in na C_{\max} med prvo fazo;
- pri drugi fazi mora ocena enakovrednosti temeljiti na AUC od razmejitvene časovne točke do konca opazovalnega obdobja in na C_{\max} med drugo fazo.

Ti pogoji načeloma veljajo za študije pri pogojih na poln želodec in na tešče. Če se ne pričakuje pomembna razlika v farmakokinetičnem profilu pri pogojih na poln želodec in na tešče, potem morata biti razmejitveni časovni točki enaki.

Prve farmakokinetične študije je predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvedel med letoma 2009 in 2010 ter jih predložil za namene prvega decentraliziranega postopka, ki se je začel januarja 2011. Trenutni postopek za večkratno uporabo se je začel aprila 2012, dva meseca po objavi dokumenta s stališčem Evropske agencije za zdravila v obliki vprašanj in odgovorov (EMA/618604/2008 Rev. 4) glede dvofaznih formulacij. Ker so bile farmakokinetične študije opravljene med letoma 2009 in 2010, predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni upošteval dokumenta s stališčem v obliki vprašanj in odgovorov.

Farmakokinetični podatki

V podporo vlogi je predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvedel tri študije z enkratnim odmerkom pri pogojih na tešče s tabletami 18, 36 ter 54 mg in študijo z enkratnim odmerkom pri pogojih na poln želodec s tableto 54 mg. Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zaprosil za ekstrapolacijo rezultatov iz študije pri pogojih na poln želodec s tableto 54 mg na manjše jakosti.

Študije pri pogojih na poln želodec in na tešče so pokazale biološko enakovrednost med preiskovanim in referenčnim zdravilom, pri čemer se je uporabil celoten interval odmerjanja ($AUC_{(0-24h)}$ in $C_{max(0-24h)}$). Devetdesetodstotni IZ za ta merila je bil znotraj sprejemljivega intervala od 80 do 125 %. Študije so pokazale biološko enakovrednost med preiskovanim in referenčnim zdravilom v skladu z zahtevami smernic za obliko odmerjanja s prilagojenim sproščanjem (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 in Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**), ki so veljale v času izvajanja študije (2009–2010).

Z analizo *post-hoc* je predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil rezultate delne metrike (AUC in C_{max}) za fazo s takojšnjim sproščanjem in fazo s podaljšanim sproščanjem v 0–2 urah ter 2–24 urah. Rezultati so pokazali, da je bila biološka enakovrednost med zdravilom Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg, 54 mg) in referenčnim zdravilom dokazana pri študijah pri pogojih na tešče za fazi s takojšnjim ter podaljšanim sproščanjem. Vendar parametri farmakokinetike (FK) za fazo s takojšnjim sproščanjem ($C_{max(0-2h)}$, $AUC_{(0-2h)}$) v študiji pri pogojih na poln želodec niso bili znotraj konvencionalnih meril od 80 % do 125 %. Parametri FK za študijo pri pogojih na poln želodec za fazo s takojšnjim sproščanjem so bili naslednji: $C_{max(0-2h)} = 74,8\text{--}142,7$ in $AUC_{(0-2h)} = 60,0\text{--}155,6$ (90-% IZ).

Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je izjavil, da je to predvsem posledica velike variabilnosti med preskušanci (66,5 % za $C_{max(0-2h)}$, 110,1 % za $AUC_{(0-2h)}$), ki so jo opazili v tej zgodnji fazi, saj sta bili ocenjeni vrednosti $C_{max(0-2h)}$ in $AUC_{(0-2h)}$ zelo blizu 100 %, kar kaže, da bi lahko z ustrezno velikostjo vzorca biološko enakovrednost pokazali tudi za ta parametra.

V podporo trditvi, da je velika variabilnost, opažena v študiji pri pogojih na poln želodec, posledica fiziološkega stanja po vnosu obroka z veliko maščobe in ne posledica razlike med preiskovano ter referenčno formulacijo, se je predložila razprava o podatkih iz literature in rezultati, pridobljeni v študiji pri pogojih na poln želodec.

Lee in sod. 2003 so raziskovali farmakokinetiko zdravila Ritalin LA 40 mg kapsule (metilfenidatijev klorid, ki je prav tako vključeval fazi s takojšnjim in podaljšanim sproščanjem) pri pogojih na tešče in po zaužitju zajtrka z veliko vsebnostjo maščobe. Opazili so, da so bili prvotni profili metilfenidata bolj variabilni med preskušanci pri pogojih na poln želodec kot pri pogojih na tešče.

Na podlagi rezultatov, pridobljenih v študiji pri pogojih na poln želodec (2009-18-PRT-2), so pokazali, da v primerjavi s študijo pri pogojih na tešče mnogi preskušanci niso imeli dvofaznega profila, ampak neprekinjen profil brez zgodnje največje koncentracije, pri čemer so se koncentracije metilfenidata povečevale z nerednim časovnim zamikom. Opazili so dve vrsti profila. Prvi profil je bil dvofazni profil („ciljni profil“ referenčnega zdravila Concerta) z zgodnjo največjo koncentracijo v plazmi, ki ji je sledilo zmanjšanje ali približni plato. Drugi profil je bil neprekinjen profil brez zgodnje največje koncentracije, pri katerem so se koncentracije metilfenidata počasi večale po nerednem časovnem zamiku.

Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel, da ima zaužitje dvofaznega metilfenidata s prilagojenim sproščanjem skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščobe velik vpliv na praznjenje želodca in prehodni čas, zato lahko povzroči različne oblike pri farmakokinetičnih profilih v zgodnji fazi absorpcije.

Čeprav se del odmerka s takojšnjim sproščanjem prav tako hitro raztopi, se to zgodi v središču himusa, zato je raztopljeno zdravilo ujeta v obroku z veliko vsebnostjo maščob v želodcu in ne more zlahka preiti prek želodčne vsebine. Posledično raztopljeno zdravilo iz dela odmerka s takojšnjim sproščanjem črevo doseže z zamikom. Tako da je videti, da se zadržani proces absorpcije frakcije s takojšnjim sproščanjem dogaja sočasno z absorpcijo frakcije s podaljšanim sproščanjem v dvofazni formulaciji.

Pri teh pogojih jasna razmejitev med frakcijama s takojšnjim in podaljšanim sproščanjem, ki jo zahteva dokument s stališčem v obliki vprašanj in odgovorov, ni mogoča.

Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je dodatno predložil ponovno vrednotenje podatkov iz študije pri pogojih na poln želodec, ki je temeljilo na različnih vrstah profilov v plazmi, opaženih v tej študiji. Študija je ocenila preskušance, pri katerih so med začetno fazo pri preiskovanem in referenčnem zdravilu opazili značilen dvofazni profil formulacije metilfenidata z osmotskim sproščanjem ($n = 8$), in izključila preskušance, pri katerih so opazili neprekinjen profil pri vsaj enem od zdravljenj.

Rezultati so pokazali, da je z določitvijo dejanskih dvofaznih profilov za zgodnjo fazo absorpcije biološka enakovrednost med obema preiskovanima zdraviloma za AUC in C_{max} med začetno fazo dokazana. To je tudi posledica zmanjšane variabilnosti med posamezniki (19-% namesto 110-% za AUC in 12-% namesto 67-% za C_{max}), pri čemer so se upoštevali samo preskušanci z jasno največjo koncentracijo pri začetni fazi in pogojih na poln želodec z veliko vsebnostjo maščobe.

Odbor CHMP je menil, da je predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil dovolj dokazov, da variabilnost, opažena v študiji pri pogojih na poln želodec (0–2 uri), ni povezana z razlikami med preiskovanim in referenčnim zdravilom, ampak je posledica s hrano povzročene učinka, ki upočasni absorpcijo zdravilne učinkovine iz plasti s takojšnjim sproščanjem.

Farmacevtski podatki

Formulacija zdravila Methylphenidate Hexal je zasnovana z zunanjo oblogo, ki vsebuje del s takojšnjim sproščanjem, ta del pa obkroža jedro s podaljšanim sproščanjem (osmotsko nadzorovanim). Zunanja obloga preiskovanega zdravila vsebuje podobne pomožne snovi v enakih količinah kot originatorsko zdravilo. Raztopitev zunanje obloge je hitra in je podobna pri preiskovanem ter referenčnem zdravilu v različnih medijih z razponom pH od 1 do 6,8 ter FeSSIF (črevesni tekočini, ki jo povzroča stanje na poln želodec) in FeSSGF (želodčni tekočini, ki jo povzroča stanje na poln želodec).

Dodatni profili raztopitve *in vitro* za preiskovano in referenčno zdravilo brez obloge za takojšnje sproščanje so pokazali, da se pri delu s podaljšanim sproščanjem pojavi časovni zamik in da se zdravilna učinkovina v plasti s takojšnjim sproščanjem sprosti hitro ter neodvisno od dela s podaljšanim sproščanjem. Vsi rezultati *in vivo* in *in vitro* kažejo, da vnos hrane ne vpliva na fazo s

podaljšanim sproščanjem (osmotsko nadzorovanim). Pri fazi s podaljšanim sproščanjem (2–24 h) so biološko enakovrednost dokazali za AUC in C_{max} pri pogojih na poln želodec in na tešče.

Na podlagi zgornje razprave je smiselno, da se faza s takojšnjim sproščanjem obravnava ločeno, saj so pogoji na tešče občutljivejši za zaznavanje razlike med preiskovanim in referenčnim zdravilom z zelo lahko topno formulacijo s takojšnjim sproščanjem, da bi se lahko podali dokazi za biološko enakovrednost.

Opustitev študij pri pogojih na poln želodec za jakosti 18 mg in 36 mg

Biološka enakovrednost pri pogojih na poln želodec je bila preučevana samo z jakostjo 54 mg. Študija pri pogojih na poln želodec, izvedena z največjo jakostjo 54 mg, je bila ekstrapolirana na manjši jakosti (18 in 36 mg). Opustitev študij pri pogojih na poln želodec za manjši jakosti je upravičena zaradi naslednjih razlogov:

- vse jakosti imajo enako kakovostno sestavo;
- vse jakosti izdeluje isti izdelovalec po istem postopku;
- vse jakosti so pokazale primerljive profile raztopitve v različnih medijih z razponom pH od 1 do 6,8 ter v FeSSIF in FeSSGF;
- metilfenidat kaže linearno kinetiko pri vseh jakostih;
- sestava zunanje obloge zdravila je sorazmerna pri vseh jakostih, razmerje med količino polprepustne membrane in površino pa je primerljivo pri vseh jakostih uporabljenega zdravila. Ta razmerja so ključni elementi, odgovorni za nadzorovano sproščanje zdravila iz jedra tablete.

Poleg tega osnutek smernice o farmakokinetičnem in kliničnem vrednotenju oblik odmerkov s prirejenim sproščanjem (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) navaja, da morajo biti regulativna merila, uporabljena pri dvofaznih zdravilih s prirejenim sproščanjem, skladna z merili, ki se uporabljajo za fazo s podaljšanim sproščanjem z dodatnimi farmakokinetičnimi parametri (delni AUC in C_{max}). Opustitev zgoraj omenjenega je upravičena s pristopom k uporabi zahtev za formulacijo z eno enoto (poglavje 6.1.1 v smernici) in izvedbo ene študije pri pogojih na poln želodec.

Poleg tega se zdi, da hrana nima pomembnega učinka na del formulacije s podaljšanim sproščanjem, kar so potrdili podobni rezultati iz študij s preiskovalnim ter referenčnim zdravilom z jakostjo 54 mg pri pogojih na poln želodec in na tešče. Torej je pričakovati, da bi se tudi v študijah pri pogojih na poln želodec z manjšima jakostma pridobili podobni rezultati kot v študijah teh jakosti pri pogojih na tešče. Rezultati raztopitve *in vitro* prav tako potrjujejo, da hrana nima nobenega učinka, saj različen pH znotraj fiziološkega razpona ali uporaba medija FeSSGF ali FeSSIF ne vplivajo na raztopitev pri kateri koli jakosti.

Prav tako so izpolnjena merila za opustitev študij s formulacijo z delom s takojšnjim sproščanjem, saj je sestava pri tem delu formulacije sorazmerna. Zunanja plast formulacije se raztopi in lahko topen metilfenidat se sprosti takoj.

Na podlagi zgornje razprave je odbor CHMP sprejel dokaze, ki jih je predložil predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in potrdil, da je opustitev študij manjših jakosti (18 mg in 36 mg) pri pogojih na poln želodec upravičena.

Razlogi za pozitivno mnenje

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval uradno obvestilo o napotitvenem postopku, ki ga je v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES sprožila Danska. Nizozemska in Nemčija sta menili, da odobritev dovoljenja za promet z zdravilom predstavlja morebitno resno tveganje za javno zdravje;
- odbor je pregledal vse podatke, ki jih je predlagatelj predložil v podporo biološki enakovrednosti med zdravilom Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in referenčnim zdravilom;
- odbor meni, da je bila biološka enakovrednost pri pogojih na tešče dokazana za fazi s takojšnjim in podaljšanim sproščanjem ter pri pogojih na poln želodec za fazo s podaljšanim sproščanjem;
- odbor je potrdil, da pri fazi s takojšnjim sproščanjem v študiji pri pogojih na poln želodec niso bila izpolnjena konvencionalna merila za biološko enakovrednost. Vendar odbor meni, da je opaženi odklon posledica variabilnosti med preskušanci in fiziološkega stanja po vnosu obroka z veliko vsebnostjo maščobe, kar ne pomeni razlik v kakovosti med zdravilom Methylphenidate Hexal in referenčnimi formulacijami;
- odbor meni, da je opustitev študij manjših jakosti (18 mg in 36 mg) pri pogojih na poln želodec upravičena;

je odbor CHMP priporočil odobritev dovoljenj za promet z zdravilom, pri katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostajajo enaki kot v končnih različicah, pripravljenih med postopkom skupine za usklajevanje, kot je navedeno v Prilogi III za zdravilo Methylphenidate Hexal in povezana imena (glejte Prilogo I).