

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pozitīva atzinuma pamatojums, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra

Zinātniskie secinājumi

Methylphenidate Hexal un sinonīmisku nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Methylphenidate Hexal, kas satur aktīvo vielu metilfenidāta hidrohlorīdu, ir osmotiski kontrolētas ilgstošas darbības apvalkotas tabletes ar divslāņu kodolu. Šī ir divfāzu ilgstošas darbības zāļu forma, kurai ir raksturīga tūlītējas izdalīšanās (*IR*) un ilgstošas izdalīšanās (*PR*) fāze.

Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg un 54 mg) ir indicētas uzmanības deficīta/hiperaktivitātes (*ADHD*) ārstēšanai 6–18 gadus veciem bērniem, lietojot vienreiz dienā no rīta, un šīs zāles var lietot ēdienreizēs vai atsevišķi. Tādēļ *Methylphenidate Hexal* pieteikums ir pamatots ar pieteikumā minēto un atsauces zāļu bioekvivalences pētījumiem.

Atkārtotas savstarpējās atzišanas procedūras reģistrācijas apliecības pieteikums, kas iesniegts par *Methylphenidate Hexal* 18 mg, 36 mg un 54 mg tabletēm, ir ģenērisko zāļu pieteikums saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10.1. pantu. Tādēļ *Methylphenidate Hexal* pieteikums ir pamatots ar pieteikumā minēto un atsauces zāļu bioekvivalences pētījumiem.

Atkārtotas savstarpējās atzišanas procedūras laikā Vācija un Nīderlande izteica viedokli, ka pieteikumā minēto un atsauces zāļu bioekvivalence, lietojot tās pēc ēšanas, izmantojot parciālos mērījumus (t. i., maksimālā koncentrācija (0–2h) ($C_{\max(0-2h)}$), laukums zem līknes (0–2h) ($AUC_{(0-2h)}$), $C_{\max(2-24h)}$, $AUC_{(2-24h)}$), nav pierādīta. Pētījums par zāļu lietošanu pēc ēdienreizēm tūlītējas izdalīšanās fāzei neatbilda standarta bioekvivalences pieņemamības kritērijiem ($AUC_{(0-2h)}$ un $C_{\max(0-2h)}$). Uzskatīja, ka, vērtējot zāļu lietošanu pēc ēšanas, jāizmanto parciālie mērījumi, jo atsauces zāles var lietot arī ēdienreizēs. Tādēļ jāpierāda bioekvivalence abām uzsūkšanās fāzēm (*IR* un *PR*), lietojot zāles pēc ēdienreizes. Turklāt uzskatīja, ka datu ekstrapolācija no pētījuma par lielākā stipruma (54 mg) lietošanu pēc ēdienreizes uz mazākiem zāļu stipriem nav pieņemama.

Atkārtoto savstarpējās atzišanas procedūru slēdza 210. dienā, kad lielākā daļa iesaistīto dalībvalstu piekrita riska pārvaldības stratēģijas novērtējuma ziņojumā iekļautajiem secinājumiem, izņemot Vāciju un Nīderlandi, kuras norādīja uz iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai. Tādēļ *CMD(h)* uzsāka pārskatīšanu. *CMD(h)* veiktās pārskatīšanas rezultātā Vācijas un Nīderlandes lielākās bažas nebija iespējams kļiedēt, tādēļ lietu nosūtīja *CHMP*.

Saskaņā ar jautājumu un atbilžu dokumentu par nostāju farmakokinētikas darba grupai uzdotos konkrētos jautājumos (*Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party (EMA/618604/2008 Rev. 7. 13 February 2013)*) attiecībā uz ģenēriskām divfāzu ilgstošas darbības zāļu formām ekvivalence atsauces zālēm jāpierāda gan attiecībā uz uzsūkšanās apjomu, gan uzsūkšanās ātrumu (kas atspoguļo AUC un C_{\max} tradicionāliem bioekvivalences kritērijiem), atsevišķi tūlītējas izdalīšanās un ilgstošas izdalīšanās fāzēm:

- pirmajai fāzei ekvivalences vērtējums jāpamato ar reducēto AUC no $t = 0$ līdz robežpunktam, kas raksturo devas daļu, kas izdalās uzreiz, un uz C_{\max} pirmās fāzes laikā;
- otrajai fāzei ekvivalences vērtējums jāpamato ar AUC no robežpunkta līdz novērošanas perioda beigām, un uz C_{\max} otrās fāzes laikā.

Šie apsvērumi principā ir attiecināmi uz pētījumiem, kas veikti, lietojot zāles pēc ēdienreizes un tukšā dūšā. Ja nav paredzamas būtiskas farmakokinētikas atšķirības starp zāļu lietošanu tukšā dūšā un pēc ēdienreizes, tad robežpunktiem jābūt identiskiem.

Pirmos farmakokinētikas pētījumus pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks veica 2009.–2010. gadā un iesniedza pirmajai decentralizētajai procedūrai, kas sākās 2011. gada janvārī.

Pašreizējā atkārtotā procedūra sākās 2012. gada aprīlī, divus mēnešus pēc EMA jautājumu un atbilžu nostājas dokumenta (EMA/618604/2008, 4. red.) attiecībā uz divfāzu zāļu formām publicēšanas. Tā kā farmakokinētikas pētījumi bija veikti 2009.–2010. gadā, pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks nebija ņēmis vērā jautājumu un atbilžu nostājas dokumentu.

Farmakokinētikas dati

Pieteikuma pamatojumam pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks veica trīs vienreizējas devas pētījumus tukšā dūšā ar 18 mg, 36 mg un 54 mg tabletēm un vienu vienreizējas devas pētījumu, lietojot 54 mg tabletes pēc ēdienreizes. Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks lūdz ekstrapolēt uz mazākiem zāļu stiprumiem datus, kas iegūti pētījumā, 54 mg tabletes lietojot pēc ēdienreizes.

Pētījumos, kas veikti, lietojot zāles pēc ēdienreizes un tukšā dūšā, pierādīta pārbaudāmo un atsauces zāļu bioekvivalence visā devu intervālā ($AUC_{(0-24h)}$ un $C_{max(0-24h)}$). Šo mērījumu 90 % TI bija pieņemamās robežās no 80 līdz 125 %. Pētījumos pierādīja pārbaudāmo un atsauces zāļu bioekvivalenci saskaņā ar vadlīnijas prasībām ilgstošas darbības zāļu formām (*Guideline on the investigation of bioequivalence*), 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98, 1. red. un Piezīmi pamatnostādņēm par modificētas darbības iekšķīgi un transdermāli lietojamām zāļu formām (*Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**), kas bija spēkā pētījuma veikšanas laikā (2009.–2010. gadā).

Post-hoc analīzei pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza parciālo mērījumu (AUC un C_{max}) papildu rezultātus tūlītējas izdalīšanās fāzei un ilgstošas izdalīšanās fāzei 0–2 stundu un 2–24 stundu laikā. Rezultāti liecināja, ka *Methylphenidate Hexal* (18 mg, 36 mg, 54 mg) un atsauces zāļu bioekvivalence tūlītējas un ilgstošas izdalīšanās fāzēm ir pierādīta pētījumos, kuros zāles lietotas tukšā dūšā. Taču tūlītējas izdalīšanās fāzes farmakokinētiskie (FK) parametri ($C_{max(0-2h)}$, $AUC_{(0-2h)}$) pētījumā, kas veikts, zāles lietojot pēc ēdienreizes, neatbilda tradicionālajiem kritērijiem 80–125 %. Tūlītējas izdalīšanās fāzes farmakokinētiskie parametri pētījumā, kas veikts, zāles lietojot pēc ēšanas, bija šādi: $C_{max(0-2h)} = 74,8-142,7$ un $AUC_{(0-2h)} = 60,0-155,6$ (90 % TI).

Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka tas galvenokārt ir saistīts ar lielo mainību vienai personai ($C_{max(0-2h)}$ par 66,5 %, $AUC_{(0-2h)}$ par 110,1 %), kas novērota šajā agrīnajā fāzē, jo aprēķinātie parametri $C_{max(0-2h)}$ un $AUC_{(0-2h)}$ bija ļoti tuvi 100 %, kas liecina, ka ar atbilstoša lieluma paraugkopu bioekvivalenci varētu pierādīt arī šiem diviem parametriem.

Lai atbalstītu apgalvojumu, ka lielā mainība, kas konstatēta pētījumā, zāles lietojot pēc ēdienreizes, ir saistīta ar fizioloģiskiem apstākļiem pēc trekna uztura lietošanas un nevis ar atšķirībām starp pārbaudāmo un atsauces zāļu formām, sniegts zinātniskajās publikācijas pieejamo datu un pēc ēdienreizes veiktā pētījuma rezultātu izklāsts.

Lee *et al.* 2003. gadā pētīja *Ritalin* LA 40 mg kapsulu (metilfenidāta hidrohlorīda kapsulas, kurām arī ir tūlītējas un ilgstošas izdalīšanās komponente) farmakokinētiku, lietojot tās tukšā dūšā un pēc treknām brokastīm. Viņi novēroja, ka sākotnējā metilfenidāta raksturojuma mainība personām, kas zāles lietoja pēc ēšanas, bija izteiktāka nekā personām, kas zāles lietoja tukšā dūšā.

Attiecībā uz rezultātiem, kas iegūti pētījumā, zāles lietojot pēc ēdienreizes (2009-18-PRT-2), pierādīts, ka salīdzinājumā ar tukšā dūšā veiktā pētījuma rezultātiem dažām pētāmajām personām nebija vērojama divfāzu izdalīšanās, bet gan vienmērīga izdalīšanās bez agrīna maksimuma, turklāt metilfenidāta koncentrācija paaugstinājās lēnām pēc neparasta aiztures laika. Novēroja divu veidu izdalīšanos. Pirmais bija divfāzu veids („mērķa veids”, kas raksturīgs atsauces zālēm *Concerta*) ar agrīnu maksimumu, kam seko plazmas koncentrācijas pazemināšanās vai aptuvenš plato. Otrs veids bija vienmērīga izdalīšanās bez agrīna maksimuma, turklāt metilfenidāta koncentrācija paaugstinājās lēnām pēc neparasta aiztures laika.

Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja, ka divfāzu metilfenidāta modificētas izdalīšanās zāļu formas lietošana kopā ar treknu uzturu būtiski ietekmē kuņģa iztukšošanos un kuņģa šķērsošanas laiku un tādēļ var radīt atšķirīgas farmakokinētiskās īpašības agrīnā uzsūkšanās fāzē.

Lai gan zāļu formas tūlītējas izdalīšanās daļa ātri izšķīst, tas notiek kuņģa saturā. Līdz ar to treknā maltīte aiztur izšķīdušās zāles kuņģī, un tās nespēj viegli pārvarēt kuņģa satura radīto barjeru. Līdz ar to zāles, kas izdalījušās, izšķīstot zāļu formas tūlītējas izdalīšanās daļai, zarnas sasniedz novēloti. Līdz ar to pagarinātais tūlītējas izdalīšanās daļas uzsūkšanās process pārklājas ar divfāzu zāļu formas ilgstošās izdalīšanās daļas uzsūkšanos.

Skaidra robeža starp tūlītējas un ilgstošas izdalīšanās daļām, kas pieprasīta jautājumu un atbilžu nostājas dokumentā, šajos apstākļos nav nosakāma.

Pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza arī pēc ēdienreizes veiktā pētījuma datus, kas pārskatīti, pamatojoties uz dažāda veida plazmas profiliem, kas konstatēti šajā pētījumā. Pētījumā vērtēja pētāmās personas ar raksturīgo metilfenidāta osmotiskās izdalīšanās zāļu formas divfāzu profilu sākotnējā fāzē gan pārbaudāmām, gan atsaucēs zālēm ($n = 8$), bet no tā izslēdza pētāmās personas, kurām konstatēts vienmērīgs profils vismaz vienam ārstēšanas līdzeklim.

Rezultāti liecināja, ka, konstatējot izteiktu divfāzu profilu agrīnai uzsūkšanās fāzei, ir pierādīta abu pētāmo zāļu AUC un C_{max} bioekvivalence agrīnā fāzē. Tas ir skaidrojams arī ar faktu, ka, ņemot vērā vienīgi tās pētāmās personas, kurām ir izteikts sākotnējās fāzes maksimums, lietojot zāles pēc ļoti treknas maltītes, mainība vienai personai samazinājās (par 19 %, nevis 110 % AUC gadījumā un par 12 %, nevis 67 % C_{max} gadījumā).

CHMP uzskata, ka pieteikuma iesniedzējs/reģistrācijas apliecības īpašnieks ir sniedzis pietiekami daudz pierādījumu, lai apliecinātu, ka mainība, kas novērota pēc ēdienreizes veiktajā pētījumā (0–2 stundas), nav saistīta ar atšķirībām starp pārbaudāmām un atsaucēs zālēm, bet gan ar uztura radītu ietekmi, kas aizkavē aktīvās vielas uzsūkšanos no tūlītējas izdalīšanās slāņa.

Farmaceitiskie dati

Methylphenidate Hexal zāļu forma ir veidota ar ārēju apvalku, kas satur tūlītējas izdalīšanās daļu, kura aptver kodolu, no kura zāles izdalās ilgstoši (osmotiski kontrolētā veidā). Salīdzinot ar oriģinālajām zālēm, pārbaudāmās zāles ārējā slānī satur līdzīgas palīgvielas tādā pašā daudzumā. Ārējais slānis izšķīst ātri, pārbaudāmajām un atsaucēs zālēm līdzīgā veidā dažādās vidēs, kuru pH ir robežās no 1 līdz 6,8, kā arī *FeSSIF* (stāvoklim pēc ēšanas atbilstošā zarnu šķidrums) un *FeSSGF* (stāvoklim pēc ēšanas atbilstošā kuņģa šķidrums).

Papildu *in vitro* šķīdības dati par pārbaudāmām un atsaucēs zālēm bez tūlītējas izdalīšanās apvalka liecina, ka ilgstošas izdalīšanās daļai ir raksturīgs aiztures laiks un ka aktīvā viela no tūlītējas izdalīšanās slāņa izdalās ātri un neatkarīgi no ilgstošās izdalīšanās daļas. Visi *in vivo* un *in vitro* iegūtie rezultāti liecina, ka uztura lietošana neietekmē (osmotiski kontrolēto) ilgstošas izdalīšanās fāzi. AUC un C_{max} parametru bioekvivalence ilgstošas izdalīšanās fāzē (2–24 h) ir pierādīta, lietojot zāles gan pēc ēdienreizes, gan tukšā dūšā.

Pamatojoties uz iepriekš minēto izklāstu, tiek uzskatīts, ka tūlītējas izdalīšanās fāze būtu jāvērtē atsevišķi un lietošana tukšā dūšā ir sensitīvāks veids, kas ļautu konstatēt atšķirības starp pārbaudāmām un atsaucēs zālēm ļoti labi šķīstošai tūlītējas izdalīšanās zāļu formai, lai iegūtu bioekvivalences pierādījumus.

Atbrīvojums no pētījumu veikšanas ar 18 mg un 36 mg zāļu formām, lietojot tās pēc ēdienreizes

Bioekvivalence pēc ēdienreizes lietotām zālēm ir pētīta vienīgi 54 mg stiprumam. Ar lielāko zāļu stiprumu (54 mg) pēc ēdienreizes veiktā pētījuma rezultātus ekstrapolēja attiecībā uz mazākiem zāļu

stiprumiem (18 mg un 36 mg). Uzskata, ka pētījumu pēc ēdienreizes ar mazākiem zāļu stiprumiem neveikšana ir pamatota šādu apsvērumu dēļ:

- visiem zāļu stiprumiem ir vienāds kvalitatīvais sastāvs;
- visus zāļu stiprumus ražo viens un tas pats ražotājs, izmantojot vienu un to pašu procesu;
- visiem zāļu stiprumiem ir konstatētas līdzīgas šķīdības īpašības dažādās vidēs ar pH no 1 līdz 6,8, kā arī *FeSSIF* un *FeSSGF*;
- metilfenidāta kinētika visiem zāļu stiprumiem ir lineāra;
- ārējais zāļu apvalks visiem zāļu stiprumiem sastāva ziņā ir proporcionāls un attiecība starp daļēji caurlaidīgo membrānu un virsmas laukumu visiem pieteikumā minēto zāļu stiprumiem ir salīdzināma. Šis attiecības uzskata par svarīgāko faktoru, kas nosaka zāļu kontrolēto izdalīšanos no tabletes kodola.

Turklāt vadlīnijās par modificētas izdalīšanās zāļu formu farmakokinētisku un klīnisku novērtēšanu projektā (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) ir norādīts, ka normatīvajiem kritērijiem, kas tiek piemēroti divfāzu modificētas izdalīšanās zālēm, jāatbilst kritērijiem, kas tiek piemēroti ilgstošai izdalīšanās fāzei ar papildu farmakokinētiskas parametriem (parciāls AUC un C_{max}). Pieeja, kad šīs prasības tiek attiecinātas uz vienas vienības zāļu formu (vadlīnijas 6.1.1. punkts) un tiek veikts viens pētījums pēc ēdienreizes, tiek uzskatīta par pieņemamu, ja tiek sniegts iepriekš minētais atbrīvojuma pamatojums.

Turklāt zāļu formas ilgstošās izdalīšanās daļu uzturs būtiski neietekmē, ko apliecina līdzīgi rezultāti, kas iegūti pētījumos ar 54 mg stiprumu, lietojot gan pārbaudāmās, gan atsaucēs zāles tukšā dūšā un pēc ēdienreizes. Tādēļ paredzams, ka ar mazākiem zāļu stiprumiem pēc ēdienreizes veikto pētījumu rezultāti būtu līdzīgi, kā jau tas pierādīts tukšā dūšā ar šiem stiprumiem veiktajos pētījumos. Arī *in vitro* iegūtie šķīdības rezultāti apstiprina, ka uzturs nerada ietekmi, jo dažāds pH fizioloģiskā diapazonā vai *FeSSGF* vai *FeSSIF* šķīdības pārbaudes vides izmantošana neviena zāļu stipruma šķīdību neietekmē.

Attiecībā uz zāļu formas tūlītējas izdalīšanās daļu atbrīvojuma kritērijus arī uzskata par izpildītiem, jo šai zāļu formas daļai izmanto proporcionālu sastāvu. Zāļu formas ārējais slānis izšķīst, un ļoti labi šķīstošais metilfenidāts izdalās nekavējoties.

Pamatojoties uz iepriekš minēto izklāstu, *CHMP* pieņēma pieteikuma iesniedzēja/reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtos argumentus un piekrita, ka atbrīvojums no pētījumu veikšanas pēc ēdienreizes ar mazākiem zāļu stiprumiem (18 mg un 36 mg) ir pamatots.

Pozitīvā atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja ņēma vērā paziņojumu par Dānijas ierosināto pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu. Nīderlande un Vācija uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības izsniegšana rada nopietnu risku sabiedrības veselībai;
- Komiteja pārskatīja visus pieteikuma iesniedzēja norādītos datus *Methylphenidate Hexal* 18 mg, 36 mg, 54 mg ilgstošas izdalīšanās tablešu un atsauces zāļu bioekvivalences pamatojumam;
- Komiteja uzskata, ka tūlītējas un ilgstošas izdalīšanās fāzu bioekvivalence tukšā dūšā un ilgstošas izdalīšanās fāzes bioekvivalence, lietojot zāles pēc ēdienreizes, ir pierādīta;
- Komiteja atzina, ka tradicionālie bioekvivalences kritēriji tūlītējas izdalīšanās fāzei pēc ēšanas veiktajā pētījumā nav izpildīti. Taču Komiteja uzskata, ka novērotās novirzes ir saistītas ar mainību starp pētāmajām personām un fizioloģiskiem apstākļiem pēc treknas maltītes, kas nerada *Methylphenidate Hexal* un atsauces zāļu formu kvalitātes atšķirības;
- Komiteja uzskata, ka atbrīvojums no pētījumiem pēc ēdienreizes ar mazākiem zāļu stiprumiem (18 mg un 36 mg) ir pamatots,

CHMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecības, kurām zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija paliek tāda pati kā galīgā redakcija, kas apstiprināta koordinācijas grupas procedūrā, kā minēts *Methylphenidate Hexal* un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) dokumentācijas III pielikumā.

Pielikums III

Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija

Piezīme: šis zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir redakcija, kas ir spēkā Komisijas lēmuma pieņemšanas laikā.

Pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas dalībvalstu atbildīgās iestādes sadarbībā ar atsauces dalībvalsti atjauninās informāciju par preparātu, ja tas nepieciešams. Tādēļ šis zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija var atšķirties no esošā teksta.

Spēkā esošais zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir galīgie varianti, kas sasniegti koordinācijas grupas procedūrā.