II lisa

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja positiivse arvamuse alused

Teaduslikud järeldused

Ravimi Methylphenidate Sandoz ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Methylphenidate Sandoz, mille toimeaine on metüülfenidaatvesinikkloriid, on toimeainet osmooskontrolliga prolongeeritult vabastav õhukese polümeerkattega tablett, millel on kahekihiline südamik. Ravimil on kahefaasiline toimeainet modifitseeritult vabastav ravimvorm, mille üks faas vabastab toimeaine kohe ja teine prolongeeritult.

Methylphenidate Sandoz (18 mg, 36 mg ja 54 mg) on näidustatud 6–18-aastaste laste aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ADHD) korral ning seda võetakse üks kord ööpäevas hommikul koos toiduga või ilma. Ravimi Methylphenidate Sandoz taotlus põhineb taotletava ja võrdlusravimi bioekvivalentsuse uuringutel.

Ravimi Methylphenidate Sandoz 18 mg, 36 mg, 54 mg tablettide jaoks vastastikuse tunnustamise korduvmenetlusega esitatud müügiloa taotlus on direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 1 kohane geneerilise ravimi taotlus. Ravimi Methylphenidate Sandoz taotlus põhineb seepärast taotletava ja võrdlusravimi bioekvivalentsuuringutel.

Vastastikuse tunnustamise korduvmenetluses väljendasid Saksamaa ja Madalmaad arvamust, et taotletava ja võrdlusravimi bioekvivalentsus täis kõhu tingimustes ja osaparameetreid (st maksimaalne kontsentratsioon (0–2 h) ($C_{max(0–2\ h)}$), kõveraalune pindala$_{(0–2\ h)}$ ($AUC_{(0–2\ h)}$), $C_{max(2–24\ h)}$, $AUC_{(2–24\ h)}$) kasutades ei ole tõendatud. Täis kõhu tingimuste uuring ei täitnud bioekvivalentsuse standardseid vastuvõetavuskriteeriume toimeainet kohe vabastava faasi jaoks ($AUC_{(0–2\ h)}$ ja $C_{max(0–2\ h)}$). Osaparameetrite kasutamist täis kõhu tingimustes peeti vajalikuks, sest võrdlusravimit tohib võtta ka koos toiduga, mistõttu tuleb tõendada bioekvivalentsus täis kõhu tingimustes mõlema imendumisfaasi korral (toimeaine kohene ja prolongeeritud vabastamine). Lisaks ei peetud vastuvõetavaks ravimi suurima tugevusega 54 mg korraldatud täis kõhu tingimuste uuringu tulemuste ekstrapoleerimist väiksematele tugevustele.

Vastastikuse tunnustamise korduvmenetlus lõpetati 210. päeval, mil enamik asjaomastest liikmesriikidest nõustus viiteliikmesriigi hindamisaruandega, välja arvatud Saksamaa ja Holland, kes tõstatasid küsimuse, et ravim võib oluliselt ohustada rahvatervist. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm tegi seetõttu esildise. Koordineerimisrühma esildises ei suudetud Saksamaa ja Madalmaade tõstatatud küsimust lahendada, mistõttu tehti esildis inimravimite komiteele.

Farmakokineetika töörühma konkreetsete küsimuste seisukohtade teabedokumendi (*Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party*, EMA/618604/2008 Rev. 7, 13. veebruar 2013) järgi tuleb geneeriliste kahefaasiliste toimeainet modifitseeritult vabastavate ravimvormide korral tõendada ekvivalentsust võrdlusravimiga nii imendumise ulatuse kui ka kiiruse suhtes (mida kirjeldavad tavapäraste bioekvivalentsuskriteeriumide AUC ja C_{max}) nii toimeainet kohe kui ka prolongeeritult vabastava faasi jaoks eraldi:

- Esimese faasi jaoks peab ekvivalentsuse hindamise aluseks olema kärbitud AUC hetkest t = 0 kuni kohe vabastatavat annusefraktsiooni kirjeldava lõpphetkeni ja esimese faasi C_{max}.
- Teise faasi jaoks peab ekvivalentsuse hindamise aluseks olema AUC nimetatud lõpphetkest kuni jälgimisperioodi lõpuni ja teise faasi C_{max}.

Need kaalutlused kehtivad põhimõtteliselt nii täis kui ka tühja kõhu tingimuste uuringute kohta. Kui täis ja tühja kõhu tingimuste korral ei eeldata oluliselt erinevat farmakokineetikaprofiili, peab lõpphetk olema mõlema korral sama.

Taotleja / müügiloa hoidja tegi esimesed farmakokineetika uuringud aastail 2009–2010 ja esitas tulemused esimeses detsentraliseeritud menetluses 2011. aasta jaanuaris. Käesolev korduvtaotlemise menetlus algas 2012. aasta aprillis, kaks kuud pärast seda, kui avaldati kahefaasiliste ravimvormide Euroopa Ravimiameti seisukohtade teabedokument (EMA/618604/2008 Rev. 4). Et farmakokineetika uuringud toimusid aastail 2009–2010, ei arvestanud taotleja / müügiloa hoidja teabedokumendi seisukohti.

Farmakokineetika andmed

Taotluse toetamiseks korraldas taotleja / müügiloa hoidja kolm üksikannustega tühja kõhu tingimuste uuringut 18 mg, 36 mg ja 54 mg tablettidega ning ühe üksikannustega täis kõhu tingimuste uuringu 54 mg tabletiga. Taotleja / müügiloa hoidja soovib ekstrapoleerida 54 mg tableti täis kõhu tingimuste uuringu tulemusi ravimi väiksematele tugevustele.

Täis ja tühja kõhu tingimuste uuringud tõendasid uuritava ja võrdlusravimi bioekvivalentsust kogu annusevahemikus ($AUC_{(0–24\ h)}$ ja $C_{max(0–24\ h)}$). Nende väärtuste 90% usaldusvahemik oli aktsepteerimisvahemikus 80−125%. Uuringud tõendasid uuritava ja võrdlusravimi bioekvivalentsuse toimeainet modifitseeritult vabastava ravimvormi nõuete suuniste (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1* ja *Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**) kohaselt, mis kehtisid uuringu läbiviimise ajal.

Järelanalüüsis esitas taotleja / müügiloa hoidja veel tulemusi kohese ja prolongeeritud vabastamise faasi (0–2 h ja 2−24 h) osaparameetrite (AUC ja C_{max}) kohta. Tulemused tõendasid ravimi Methylphenidate Sandoz (18 mg, 36 mg, 54 mg) ja võrdlusravimi bioekvivalentsuse tühja kõhu tingimuste uuringutes kohese ja prolongeeritud vabastamise faasis. Samas ei olnud kohese vabastamise faasi farmakokineetika parameetrid ($C_{max(0–2\ h)}$, $AUC_{(0–2\ h)}$) täis kõhu tingimuste uuringus tavapärases vahemikus 80–125%. Täis kõhu tingimuste uuringu kohese vabastamise faasi farmakokineetika parameetrid olid järgmised: $C_{max(0–2\ h)}$ = 74,8–142,7 ja $AUC_{(0–2\ h)}$ = 60,0–155,6 (usaldusvahemik 90%).

Taotleja / müügiloa hoidja väitis, et selle põhjuseks on peamiselt varajases faasis täheldatud suur isikusisene varieeruvus ($C_{max(0–2\ h)}$ korral 66,5% ja $AUC_{(0–2\ h)}$ korral 110,1%), sest $C_{max(0–2\ h)}$ ja $AUC_{(0–2\ h)}$ punkthinnangud on väga lähedal 100%-le. See viitab, et adekvaatse valimisuuruse korral oleks mõlema parameetri korral bioekvivalentsus tõendatud.

Toetamaks väidet, et täis kõhu tingimuste uuringus esinenud suure varieeruvuse põhjuseks on füsioloogilised tingimused pärast suure rasvasisaldusega toidu söömist ja mitte uuritava ning võrdlusravimi erinevused, esitati kirjanduse andmete ja täis kõhu tingimuste uuringu tulemuste arutelu.

Publikatsioonis Lee *et al.* (2003) uuriti Ritalin LA 40 mg kapsli (metüülfenidaatvesinikkloriid, mis koosneb samuti kahest, kohese ja prolongeeritud vabastamise komponendist) farmakokineetikat tühja kõhu tingimustes ja pärast suure rasvasisaldusega hommikusööki. Autorid täheldasid, et metüülfenidaadi esialgsed profiilid olid täis kõhuga osalejatel varieeruvamad kui tühja kõhuga osalejatel.

Seoses täis kõhu tingimuste uuringu (2009-18-PRT-2) tulemustega näidati, et võrreldes tühja kõhu tingimuste uuringuga ei esinenud mitmel osalejal kahefaasilist profiili, vaid profiil oli ühtlane, ilma varajase maksimumita, ja metüülfenidaadi kontsentratsioon suurenes aeglaselt pärast varieeruvat

viivitusaega. Täheldati kaht tüüpi profiili. Esimene profiil oli kahefaasiline (võrdlusravimi Concerta nn sihtprofiil), milles varajasele maksimumile järgnes plasmakontsentratsiooni vähenemine või ligikaudne platoo. Teine profiil oli ühtlane ilma varajase maksimumita, kus metüülfenidaadi kontsentratsioon suurenes aeglaselt pärast varieeruvat viivitusaega.

Taotleja / müügiloa hoidja väitis, et kahefaasilise metüülfenidaadi toimeainet modifitseeritult vabastava ravimvormi manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga on suur mõju mao tühjenemise ja läbimise ajale, mistõttu võib see varases imendumisfaasis põhjustada mitmesuguseid farmakokineetika profiilide kujusid.

Kuigi ravimvormi kohese vabastamisega osa lahustub samuti kiiresti, toimub see toidumassi keskel. Seega jääb lahustunud toimeaine maos suure rasvasisaldusega toidu sisse ega saa maosisaldisest kergesti mööduda. Annuse kohe vabastatava osa lahustunud toimeaine jõuab seepärast soolde viivitusega, mille tõttu võib kohe vabastatava fraktsiooni kestev imendumine kattuda kahefaasilise ravimvormi prolongeeritud vabastamise fraktsiooni imendumisega.

Toimeainet kohe ja prolongeeritult vabastava fraktsiooni selget piiri, mida nõutakse teabedokumendis, ei saa nendes tingimustes kasutada.

Taotleja / müügiloa hoidja esitas ka täis kõhu tingimuste uuringu andmete plasmaprofiilide eri tüüpidel põhineva taashindamise tulemused. Uuringus hinnati osalejaid (n = 8), kellel esines metüülfenidaadi osmootse vabanemisega ravimvormi iseloomulik kahefaasiline profiil nii uuritava kui ka võrdlusravimi osas, ja jäeti kõrvale osalejad, kellel esines pidev profiil vähemalt ühe ravimi osas.

Tulemused näitasid, et varajase imendumise faasi korral tegelike kahefaasiliste profiilide leidmisega on mõlema uuritava ravimi esialgse faasi bioekvivalentsus nii AUC kui ka C_{max} suhtes tõestatud. Selle teine põhjus on, et isikusisene varieeruvus vähenes (AUC korral 110% asemel 19% ja C_{max}-i korral 67% asemel 12%), kui arvestati ainult osalejaid, kellel esineb täis kõhu tingimustes (suur rasvasisaldus) eristatav maksimaalne kontsentratsioon esialgses faasis.

Inimravimite komitee on arvamusel, et taotleja / müügiloa hoidja esitas piisavalt tõendeid tõestamaks, et täis kõhu tingimuste (0–2 tundi) uuringus täheldatud varieeruvus ei ole seotud uuritava ja võrdlusravimi erinevustega, vaid on seotud toidu tekitatud toimega, mis viivitab toimeaine imendumist seda kohe vabastavast kihist.

Farmatseutilised andmed

Ravimi Methylphenidate Sandoz ravimvorm on välja töötatud nii, et toimeainet kohe vabastatavat osa sisaldav väliskate ümbritseb toimeainet prolongeeritult (osmooskontrolliga) vabastavat sisu. Uuritav ravim sisaldab originaalravimiga võrreldes ravimi väliskattes sarnaseid abiaineid samas koguses. Uuritava ja võrdlusravimi väliskatte lahustumine on kiire ja sarnane eri keskkondades pH vahemikus 1–6,8 ning FeSSIF-is (täis kõhtu imiteeriv soolevedelik) ja FeSSGF-is (täis kõhtu imiteeriv maomahl).

Uuritava ja võrdlusravimi *in vitro* lahustumise lisaprofiilid ilma toimeainet kohe vabastava katteta tõendavad, et prolongeeritud vabastamisega osa korral esineb viivitusaeg ning kohe vabastavas kattes sisalduv toimeaine vabaneb kiiresti ja prolongeeritult vabastatavast osast sõltumata. Kõik *in vivo* ja *in vitro* tulemused tõendavad, et prolongeeritult (osmooskontrolliga) vabastatavat faasi söödud toit ei mõjuta. Prolongeeritud vabastamise faasi (2–24 h) korral on tõendatud AUC ja C_{max} bioekvivalentsus täis ning tühja kõhu tingimustes.

Eespool esitatud arutelu alusel peetakse mõistlikuks vaadelda kohese vabastamise faasi eraldi ning bioekvivalentsuse tõestamiseks peetakse tühja kõhu tingimusi tundlikumaks, et leida uuritava ja võrdlusravimi erinevusi kergesti lahustuva toimeainet kohe vabastava ravimvormi korral.

18 mg ja 36 mg tugevuse täis kõhu tingimuste uuringutest loobumine

Bioekvivalentsust on täis kõhu tingimustes uuritud ainult 54 mg tugevusega. Suurima tugevusega 54 mg täis kõhu tingimuste uuring ekstrapoleeriti väiksematele tugevustele (18 mg ja 36 mg). Väiksemate tugevuste täis kõhu tingimuste uuringutest loobumist peetakse põhjendatuks järgmistel alustel:

- kõigil tugevustel on sama kvalitatiivne koostis,
- kõik tugevused on tootnud sama tootja sama protsessiga,
- kõigil tugevustel esinevad eri keskkondades pH vahemikus 1–6,8 ning FeSSIF-is ja FeSSGF-is võrreldavad lahustumisprofiilid,
- metüülfenidaadi kineetika on kõigi tugevuste korral lineaarne,
- taotletava ravimi väliskesta koostis on kõigi tugevuste korral proportsionaalne ning poolläbilaskva membraani koguse ja pindala suhe on kõigi tugevuste korral võrreldav. Need suhtarvud on oluline element, millel põhineb ravimi kontrollitud vabanemine tableti südamikust.

Peale selle sätestab toimeainet modifitseeritult vabastavate ravimvormide farmakokineetilise ja kliinilise hindamise suunise kavand (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1), et kahefaasilistele toimeainet modifitseeritult vabastavatele ravimite korral kohaldatavad reguleerivad kriteeriumid peavad järgima kriteeriume, mida kasutatakse prolongeeritud vabastamise faasi suhtes koos farmakoloogiliste lisakriteeriumidega (osaline AUC ja C_{max}). Lähenemist, et nõudeid rakendatakse üksikannuse ravimvormi korral (suunise punkt 6.1.1) ja korraldatakse üks täis kõhu tingimuste uuring, peetakse adekvaatseks; loobumise põhjendused on esitatud eespool.

Näib ka, et toit ei mõjuta oluliselt ravimvormi toimeainet prolongeeritult vabastavat osa, mida kinnitavad sarnased tulemused, mis on saadud 54 mg tugevuse uuringutes tühja ja täis kõhu tingimustes vastavalt nii uuritava kui ka võrdlusravimiga. Seetõttu eeldatakse, et täis kõhu tingimuste uuringutest väiksemate tugevustega saadakse sarnased tulemused kui samade tugevuste tühja kõhu tingimuste uuringutest. *In vitro* lahustumistulemused kinnitavad samuti toidu toime puudumist, sest lahustumist ei takista füsioloogilise vahemiku mitmesugune pH ega FeSSGF- või FeSSIF-lahustamiskeskkonna kasutamine mis tahes tugevuse korral.

Ravimvormi toimeainet kohe vabastava osa suhtes peetakse loobumiskriteeriume samuti täidetuks, sest ravimvormi selle osa koostised on proportsionaalsed. Ravimvormi väliskiht lahustub ja kergesti lahustuv metüülfenidaat vabaneb kohe.

Selle arutelu alusel nõustus inimravimite komitee taotleja / müügiloa hoidja esitatud argumentidega ja nõustus, et väiksemate tugevustega (18 mg ja 36 mg) täis kõhu tingimuste uuringutest loobumine on põhjendatud.

Positiivse arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas Taani ravimiameti direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 aluselalgatatud esildismenetlust; Madalmaad ja Saksamaa olid arvamusel, et müügiloa andmine võib oluliselt ohustada rahvatervist;
- komitee vaatas läbi kõik taotleja esitatud andmed, mis toetasid ravimi Methylphenidate Sandoz 18 mg, 36 mg ja 54 mg toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide bioekvivalentsust võrdlusravimiga;
- komitee on arvamusel, et bioekvivalentsus on tõendatud tühja kõhu tingimustes toimeainet kohe ja prolongeeritult vabastava faasi korral ning täis kõhu tingimustes toimeainet prolongeeritult vabastava faasi korral;
- komitee võttis teadmiseks, et toimeainet kohe vabastava faasi täis kõhu tingimuste uuring ei vastanud tavapärase bioekvivalentsuse kriteeriumidele, kuid on siiski arvamusel, et täheldatud kõrvalekalde põhjuseks on isikutevaheline ja füsioloogiliste tingimuste vaheline varieeruvus pärast suure rasvasisaldusega toidu söömist ning mitte ravimi Methylphenidate Sandoz ja võrdlusravimite kvaliteedi erinevused;
- komitee on arvamusel, et väiksemate tugevustega (18 mg ja 36 mg) täis kõhu tingimuste uuringutest loobumine on põhjendatud,

soovitab inimravimite komitee anda müügiload, mille jaoks lepiti koordineerimisrühma menetluses kokku ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe lõplikud versioonid, nagu on märgitud ravimi Methylphenidate Sandoz ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) dokumendi III lisas.