

Anexo I

Lista dos nomes, forma farmacêutica, dosagem dos medicamentos, via de administração, requerentes/titulares da autorização de introdução no mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da autorização de introdução no Mercado, Nome, morada	Requerente Nome, morada	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Dinamarca	Hexal A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark		Methylphenidate "Hexal"	18 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	Hexal A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark		Methylphenidate "Hexal"	36 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	Hexal A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark		Methylphenidate "Hexal"	54 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha		Hexal A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark	Methylphenidathydrochlorid HEXAL 18 mg Retardtabletten	18 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha		Hexal A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark	Methylphenidathydrochlorid HEXAL 36 mg Retardtabletten	36 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha		Hexal A/S Edvard Thomsens Vej 14 DK-2300 København S Denmark	Methylphenidathydrochlorid HEXAL 54 mg Retardtabletten	54 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	Rowex Ltd Bantry Co. Cork Ireland		Metidate XL 54mg Prolonged-Release Tablets	54 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	Rowex Ltd Bantry Co. Cork Ireland		Metidate XL 18 mg Prolonged-Release Tablets	18 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro da UE/EEE	Titular da autorização de introdução no Mercado, Nome, morada	Requerente Nome, morada	Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Irlanda	Rowex Ltd Bantry Co. Cork Ireland		Metidate XL 36 mg Prolonged-Release Tablets	36 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para o parecer positivo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Metilfenidato Hexal e nomes associados (ver Anexo I)

O Metilfenidato Hexal, que contém a substância ativa cloridrato de metilfenidato, é um comprimido revestido por película de libertação osmótica prolongada controlada com um núcleo de duas camadas. O medicamento é uma formulação de libertação modificada bifásica, com uma fase de libertação imediata (LI) e uma fase de libertação prolongada (LP).

O Metilfenidato Hexal (18 mg, 36 mg e 54 mg) está indicado para o tratamento da perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PHDA) em crianças dos 6 aos 18 anos de idade, uma vez ao dia, de manhã, podendo ser tomado com ou sem alimentos. O pedido para o Metilfenidato Hexal baseia-se, por conseguinte, em estudos de bioequivalência entre o medicamento objeto do pedido e o medicamento de referência.

O pedido de Autorização de Introdução no Mercado por PRM de uso repetido apresentado para o medicamento Metilfenidato Hexal, comprimidos de 18 mg, 36 mg e 54 mg, é um pedido genérico em conformidade com n.º 1 do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE. O pedido para o Metilfenidato Hexal baseia-se, por conseguinte, em estudos de bioequivalência entre o medicamento objeto do pedido e o medicamento de referência.

Durante o Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM) de uso repetido, a Alemanha e os Países Baixos expressaram a opinião de que a bioequivalência sob condições de administração com alimentos, utilizando as medições parciais (ou seja, a Concentração Máxima (0-2h) ($C_{\max(0-2h)}$), Área Sob a Curva_(0-2h) ($AUC_{(0-2h)}$), $C_{\max(2-24h)}$, $AUC_{(2-24h)}$), não fora demonstrada entre o medicamento objeto do pedido e o medicamento de referência. O estudo realizado sob condições de administração com alimentos não cumpriu os critérios de aceitação normais de bioequivalência para a fase de libertação imediata ($AUC_{(0-2h)}$ e $C_{\max(0-2h)}$). A utilização de medições parciais sob condições de administração com alimentos foi considerada necessária dado o medicamento de referência também poder ser tomado com alimentos. Consequentemente, a bioequivalência sob condições de administração com alimentos para as duas fases de absorção (LI e LP) deve ser demonstrada. Além disso, a extrapolação dos dados obtidos no estudo realizado sob condições de administração com alimentos com a dosagem mais elevada de 54 mg para as dosagens mais baixas não foi considerada aceitável.

O PRM de uso repetido foi concluído no dia 210, tendo a maioria dos Estados-Membros envolvidos concordado com as conclusões do relatório de avaliação do Estado-Membro de Referência, exceto a Alemanha e os Países Baixos, que chamaram a atenção para um potencial risco grave para a saúde pública (PRGSP). Por conseguinte, foi desencadeado um procedimento de consulta no CMD(h). Dado a principal preocupação avançada pela Alemanha e pelos Países Baixos não ter sido esclarecida durante o procedimento de consulta do CMD(h), a questão foi remetida para o CHMP.

De acordo com o documento *Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party* (Perguntas e respostas: posições sobre questões específicas dirigidas ao grupo de trabalho sobre farmacocinética) (EMA/618604/2008 Rev. 7. 13 de fevereiro de 2013) para uma formulação genérica modificada de libertação bifásica, a equivalência com o medicamento de referência tem de ser demonstrada, quer no que se refere à extensão, quer no que se refere à rapidez de absorção (refletindo a AUC e a C_{\max} para critérios de bioequivalência convencionais), separadamente, para a fase de libertação imediata e para a fase de libertação prolongada:

- Para a primeira fase, a avaliação de equivalência deve basear-se na AUC truncada desde $t = 0$ até ao tempo limite (*cutoff*) que descreve a fração da dose de libertação imediata, e na $C_{m\acute{a}x}$ durante a primeira fase.
- Para a segunda fase, a avaliação de equivalência deve basear-se na AUC desde o tempo limite até ao final do período de observação, e na $C_{m\acute{a}x}$ durante a segunda fase.

Estas considerações são, em princípio, válidas para estudos realizados sob condições de administração com alimentos e de administração em jejum. Caso não se verifiquem diferenças significativas entre os perfis farmacocinéticos da administração em jejum e da administração com alimentos, então é de esperar que o ponto temporal de *cutoff* seja idêntico.

Os primeiros estudos farmacocinéticos foram realizados pelo requerente/titular da AIM em 2009-2010 e submetidos no primeiro procedimento descentralizado (PDC) iniciado em janeiro de 2011. O atual PRM de uso repetido teve início em abril de 2012, dois meses depois do Documento de Parecer sobre Perguntas e Respostas da EMA (EMA/618604/2008, Rev. 4), relativo a formulações bifásicas, ter sido publicado. Como os estudos de farmacocinética foram realizados em 2009-2010, o Documento de Parecer Sobre Perguntas e Respostas não foi tido em consideração pelo requerente/titular da AIM.

Dados farmacocinéticos

Em apoio do pedido, o requerente/titular da AIM realizou três estudos de dose única sob condições de administração em jejum com os comprimidos de 18, 36 e 54 mg, e um estudo de dose única sob condições de administração com alimentos com o comprimido de 54 mg. O requerente/titular da AIM solicita a extrapolação dos resultados obtidos no estudo realizado sob condições de administração com alimentos com o comprimido de 54 mg para as dosagens mais baixas.

Os estudos realizados sob condições de administração com alimentos e em jejum demonstraram a bioequivalência entre o medicamento experimental e o medicamento de referência utilizando todo o intervalo de dosagens ($AUC_{(0-24h)}$ e $C_{m\acute{a}x(0-24h)}$). Os IC de 90% adotados para estas medições situavam-se no intervalo de aceitação de 80% a 125%. Os estudos demonstraram a bioequivalência entre o medicamento experimental e o medicamento de referência de acordo com os requisitos das normas orientadoras relativas a formas de dosagem de libertação modificada (*Guideline on the investigation of bioequivalence* (Norma orientadora sobre a investigação de bioequivalência), 2010, CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev. 1 e *Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms* (Nota de orientação sobre formas de dosagem orais e transdérmicas de libertação modificada), 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr*) em vigor na altura em que os estudos foram realizados (2009 – 2010).

Numa análise *post-hoc*, o requerente/titular da AIM apresentou resultados relativos a medições parciais (AUC e $C_{m\acute{a}x}$) obtidas na fase de libertação imediata e na fase de libertação prolongada ao longo dos intervalos de 0 - 2 horas e 2 – 24 horas. Os resultados provaram que a bioequivalência estava demonstrada, para as fases de libertação imediata e de libertação prolongada, para os estudos realizados sob condições de jejum e que compararam o Metilfenidato Hexal (18 mg, 36 mg, 54 mg) e o medicamento de referência. Contudo, os parâmetros farmacocinéticos (FC) relativos à fase de libertação imediata ($C_{m\acute{a}x(0-2h)}$, $AUC_{(0-2h)}$) para o estudo realizado sob condições de administração com alimentos não cumpriam os critérios convencionais de 80% - 125%. No estudo realizado sob condições de administração com alimentos, os parâmetros FC para a fase de libertação imediata eram os seguintes: $C_{m\acute{a}x(0-2h)} = 74,8 - 142,7$ e $AUC_{(0-2h)} = 60,0 - 155,6$ (IC de 90%).

O requerente/titular da AIM alegou que isto se deve principalmente à elevada variabilidade entre participantes (66,5% para $C_{m\acute{a}x(0-2h)}$, 110,1% para $AUC_{(0-2h)}$) observada nesta fase inicial, dado as estimativas pontuais de $C_{m\acute{a}x(0-2h)}$ e $AUC_{(0-2h)}$ estarem muito próximas dos 100%, indicando que, com

uma amostra de tamanho adequado, a bioequivalência também poderia ter sido demonstrada para estes dois parâmetros.

Para fundamentar a alegação de que a elevada variabilidade observada no estudo realizado sob condições de administração com alimentos é atribuível a condições fisiológicas após a ingestão de uma refeição com elevado teor lipídico e não a diferenças entre as formulações experimental e de referência, é apresentado um debate sobre dados disponíveis na literatura e os resultados obtidos no estudo realizado sob condições de administração com alimentos.

Lee *et al.* 2003, investigaram a farmacocinética das cápsulas de 40 mg de Ritalina LA (cloridrato de metilfenidato, constituído igualmente por um componente de LI e um componente de LP) sob condições de jejum e após ingestão de um pequeno-almoço com elevado teor lipídico. Os investigadores observaram que os perfis iniciais do metilfenidato apresentavam maiores variações entre os indivíduos que tinham tomado o medicamento com alimentos do que entre os indivíduos que tinham tomado o medicamento em jejum.

Relativamente aos resultados obtidos no estudo realizado sob condições de administração com alimentos (2009-18-PRT-2), foi demonstrado que, comparativamente com o estudo realizado sob condições de jejum, vários indivíduos não apresentaram um perfil bifásico mas sim um perfil contínuo, sem um máximo inicial, com as concentrações de metilfenidato a aumentarem lentamente após um intervalo errático. Observaram-se dois tipos de perfis. O primeiro perfil era um perfil bifásico (“perfil alvo” do medicamento de referência Concerta), com um máximo inicial seguido por uma diminuição ou uma estagnação aproximada das concentrações plasmáticas. O segundo perfil era um perfil contínuo, sem um máximo inicial, com as concentrações de metilfenidato a aumentarem lentamente após um intervalo errático.

O requerente/titular da AIM alegou que a administração de uma formulação de libertação modificada bifásica de metilfenidato com uma refeição com elevado teor lipídico influencia grandemente o esvaziamento e tempo de trânsito gástrico e, conseqüentemente, pode originar perfis farmacocinéticos de diferentes formas na fase de absorção inicial.

Embora a parte de libertação imediata da forma de dosagem também se dissolva rapidamente, isto ocorre a meio do quimo. Por conseguinte, o medicamento dissolvido é retido no estômago pela refeição com elevado teor lipídico e não consegue contornar facilmente o conteúdo do estômago. Conseqüentemente, o medicamento dissolvido da parte de libertação imediata da forma de dosagem apenas atinge o intestino com atraso. Em conseqüência, o processo sustentado de absorção da fração de libertação imediata aparenta sobrepor-se à absorção da fração de libertação prolongada da formulação bifásica.

Um *cutoff* nítido entre as frações de libertação imediata e libertação prolongada, conforme requerido pelo documento de parecer sobre perguntas e respostas, não é alcançável sob estas condições.

O requerente/titular da AIM forneceu uma reavaliação dos dados obtidos no estudo sob condições de administração com alimentos baseada nos diferentes tipos de perfis plasmáticos observados neste estudo. O estudo avaliou os indivíduos que revelaram o perfil bifásico característico da formulação de libertação osmótica de metilfenidato durante a fase inicial quer com o medicamento experimental, quer com o medicamento de referência ($n = 8$), e excluiu os indivíduos que revelavam um perfil contínuo com, pelo menos, um dos tratamentos.

Os resultados mostraram que, ao identificar perfis bifásicos verdadeiros para a fase de absorção inicial, a bioequivalência durante a fase inicial entre os medicamentos experimental e de referência, em termos da AUC e da $C_{máx}$, fica demonstrada. Isto deve-se também ao facto da variabilidade entre indivíduos diminuir (19% em vez de 110% no caso da AUC e 12% em vez de 67% no caso da $C_{máx}$) ao

ter-se em consideração apenas os indivíduos que exibiam um pico distinto para a fase inicial sob condições de administração com alimentos com elevado teor lipídico.

Na opinião do CHMP, o requerente/titular da AIM forneceu evidências suficientes para provar que a variabilidade observada no estudo realizado sob condições de administração com alimentos (0 – 2 horas) não está relacionada com diferenças entre os medicamentos experimental e de referência, devendo-se a um efeito induzido pelos alimentos, o qual atrasa a absorção da substância ativa da camada de libertação imediata.

Dados farmacêuticos

A formulação do Metilfenidato Hexal foi concebida com um revestimento exterior contendo a parte de libertação imediata e que envolve o núcleo de libertação prolongada (libertação osmótica controlada). Comparativamente com o medicamento precursor, o medicamento experimental contém excipientes semelhantes nas mesmas quantidades no revestimento exterior do fármaco. A dissolução é rápida no caso do revestimento exterior e semelhante entre os medicamentos experimental e de referência, em vários meios, num intervalo de pH de 1 a 6,8, bem como no FeSSIF (*Fed State Simulated Intestinal Fluid* – fluído intestinal simulado do estado de administração com alimentos) e no FeSSGF (*Fed State Simulated Gastric Fluid* – fluído gástrico simulado do estado de administração com alimentos).

Os perfis de dissolução *in vitro* adicionais dos medicamentos experimental e de referência sem o revestimento de libertação imediata demonstram a existência de um intervalo para a parte de libertação prolongada e que a substância ativa contida na camada de libertação imediata é libertada de forma rápida e independente da parte de libertação prolongada. Todos os resultados *in vivo* e *in vitro* indicam que a fase de libertação prolongada (libertação osmótica controlada) não é afetada pela ingestão de alimentos. Em termos dos parâmetros AUC e $C_{máx}$, a bioequivalência foi demonstrada para a fase de libertação prolongada (2 – 24 horas) sob condições de administração com alimentos e em jejum.

Com base na análise anterior, considera-se razoável examinar a fase de libertação imediata em separado, e as condições de administração em jejum são consideradas mais sensíveis no que respeita à deteção de diferenças entre os medicamentos experimental e de referência para uma formulação de libertação imediata altamente solúvel, com o objetivo de reunir provas de bioequivalência.

Dispensa de estudos sob condições de administração com alimentos com as dosagens de 18 mg e 36 mg

A bioequivalência sob condições de administração com alimentos apenas foi estudada para a dosagem de 54 mg. Os dados do estudo sob condições de administração com alimentos realizado com a dosagem mais elevada de 54 mg foram extrapolados para as dosagens mais baixas (18 e 36 mg). A dispensa de estudos sob condições de administração com alimentos com as dosagens mais baixas considera-se justificada pelos seguintes motivos:

- todas as dosagens têm a mesma composição qualitativa,
- todas as dosagens são fabricadas pelo mesmo fabricante e processo,
- todas as dosagens revelam perfis de dissolução comparáveis em vários meios, no intervalo de pH de 1 a 6,8, no FeSSIF e no FeSSGF,
- o metilfenidato exibe uma cinética linear entre todas as dosagens,
- o revestimento exterior do fármaco tem uma composição proporcional entre todas as dosagens e os rácios entre a quantidade da membrana semipermeável e a área de superfície são comparáveis entre todas as dosagens do medicamento alvo do pedido. Estes rácios são

considerados o elemento fundamental para a liberação controlada do fármaco do núcleo do comprimido.

Além disso, a norma orientadora provisória sobre a avaliação farmacocinética e clínica de formas de dosagem de liberação modificada (EMA/CPMP/EWP/280/96, Corr1) afirma que os critérios regulamentares aplicados a medicamentos de liberação modificada bifásica devem seguir os critérios aplicados à fase de liberação prolongada com parâmetros farmacocinéticos adicionais (AUC e $C_{máx}$ parciais). A abordagem de aplicação dos requisitos a uma formulação de uma única unidade (6.1.1 da norma orientadora) e de realização de um estudo sob condições de administração com alimentos é considerada adequada, sendo a justificação para a dispensa apresentada acima.

Além disso, aparentemente, a parte de liberação prolongada da formulação não é afetada de forma significativa pelos alimentos, o que é confirmado pelos resultados similares obtidos nos estudos realizados com a dosagem de 54 mg sob condições de administração em jejum e com alimentos, respetivamente, tanto com o medicamento experimental como com o medicamento de referência. Por conseguinte, é de esperar que estudos realizados sob condições de administração com alimentos e com as dosagens mais baixas proporcionem resultados semelhantes aos obtidos nos estudos realizados sob condições de jejum com estas dosagens. Os resultados da dissolução *in vitro* também confirmam que não existe qualquer efeito dos alimentos, dado a dissolução não ser afetada por diferentes níveis de pH dentro do intervalo fisiológico ou pela aplicação de meios de dissolução FeSSGF ou FeSSIF para qualquer uma das dosagens.

No que respeita à parte de liberação imediata da formulação, os critérios de dispensa relativos a esta parte também se consideram cumpridos dado serem utilizadas composições proporcionais para esta parte da formulação. A camada exterior da formulação é dissolvida e o metilfenidato altamente solúvel é libertado imediatamente.

Com base na análise anterior, o CHMP aceitou os argumentos apresentados pelo requerente/titular da AIM e considerou justificada a dispensa de estudos sob condições de administração com alimentos para as dosagens mais baixas (18 mg e 36 mg).

Fundamentos para o parecer positivo

Considerando que

- o Comité teve em conta a notificação do procedimento de consulta desencadeado pela Dinamarca ao abrigo do n.º do artigo 29.º da Diretiva 2001/83/CE. Os Países Baixos e a Alemanha consideraram que a concessão da Autorização de Introdução no Mercado constitui um potencial risco grave para a saúde pública,
- o Comité analisou todos os dados fornecidos pelo requerente em apoio da bioequivalência entre os comprimidos de libertação prolongada Metilfenidato Hexal de 18 mg, 36 mg e 54 mg e o medicamento de referência,
- o Comité considera que a bioequivalência foi demonstrada sob condições de jejum para as fases de libertação imediata e prolongada e sob condições de administração com alimentos para a fase de libertação prolongada,
- o Comité reconheceu que os critérios convencionais para a bioequivalência não foram cumpridos para a fase de libertação imediata no estudo realizado sob condições de administração com alimentos. No entanto, o Comité considera que o desvio observado é atribuível à variabilidade entre indivíduos e a condições fisiológicas após a ingestão de uma refeição com elevado teor lipídico, não se traduzindo em diferenças a nível da qualidade entre o Metilfenidato Hexal e as formulações de referência,
- o Comité considera que se justifica a dispensa dos estudos sob condições de administração de alimentos para as dosagens mais baixas (18 mg e 36 mg),

o CHMP recomendou a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado, para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo permanecem em conformidade com as versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III, relativamente ao Metilfenidato Hexal e nomes associados (ver Anexo I).

Anexo III

Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

Nota: Este RCM, rotulagem e folheto informativo representam a versão em vigor na altura da decisão da Comissão.

Após a decisão da Comissão, as autoridades competentes dos Estados-Membros, em articulação com o Estado-Membro de referência, irão atualizar as informações do produto, conforme necessário. Assim, este RCM, rotulagem e folheto informativo podem não representar necessariamente o texto atual.

O Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo válidos são as versões finais obtidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação.