

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Mefeda 18 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Mefeda 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Mefeda 54 mg tablete s produljenim oslobađanjem
(metilfenidatklorid)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Mefeda ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Mefeda.

Detaljne upute o primjeni lijeka Mefeda, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Mefeda i za što se koristi?

Mefeda je generički lijek. To znači da je Mefeda lijek esencijalno sličan referentnom lijeku *Concerta Retardtabletten* koji je već odobren u Europskoj uniji. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Mefeda sadrži djelatnu tvar metilfenidatklorid. Primjenjuje se za liječenje 'poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje' (ADHD):

- kod djece i adolescenata u dobi između 6 i 18 godina.
- isključivo nakon pokušaja liječenja koji uključuje i druge terapijske mjere bez primjene lijekova, poput savjetovanja i bihevioralne terapije.

Ovaj lijek nije namijenjen liječenju bolesnika s ADHD-om mlađih od 6 godina ili započinjanju liječenja odraslih.

Kada je liječenje započelo u mlađoj dobi, može biti prikladno nastaviti uzimati lijek Mefeda i u odrasloj dobi. Liječnik će o tome savjetovati bolesnika.

Lijek propisuju isključivo liječnici koji imaju iskustva u liječenju poremećaja ponašanja u djece ili adolescenata. Iako je ADHD neizlječiva bolest, uz programe liječenja moguće ju je kontrolirati.

O ADHD-u

Djeca i adolescenti s ADHD-om:

- teško mogu mirno sjediti i
- teško se koncentriraju.

Nije njihova krivnja što ne mogu zadržati mirnoću i održati koncentraciju.

Mnoga djeca i adolescenti ponekad imaju ovakve simptome, ali bolesnike s ADHD-om ovi simptomi ometaju u njihovom svakodnevnom funkcioniranju/životu. Djeca i adolescenti s

ADHD-om mogu imati problema s učenjem i pisanjem zadaće. Teško se primjereno ponašaju kod kuće, u školi ili na drugim mjestima.
ADHD ne utječe na inteligenciju djece i adolescenata.

Kako djeluje lijek Mefeda?

Mefeda poboljšava aktivnost određenih dijelova mozga kojima je smanjena aktivnost. Ovaj lijek može pomoći pospješiti pažnju (trajanje pažnje), koncentraciju i smanjiti impulzivno ponašanje.

Ovaj lijek se primjenjuje kao dio programa liječenja koje uobičajeno uključuje:

- psihološku,
- obrazovnu i
- društvenu terapiju.

Kako se primjenjuje lijek Mefeda?

Lijek je potrebno uzimati točno onako kako je propisao liječnik.

Liječnik će obično započeti liječenje niskom dozom, a ovisno o potrebi postepeno će ju povećati.

Maksimalna dnevna doza je 54 mg dnevno.

Bolesnik treba uzeti lijek jednom dnevnom, ujutro uz čašu vode. Tabletu je potrebno progutati cijelu te se ona ne smije žvakati, raspoloviti ili drobiti. Tableta se može uzimati s ili bez hrane.

Za detaljne informacije o doziranju, putu i načinu primjene i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Mefeda?

Budući da je Mefeda generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je četiri ispitivanja bioekvivalencije između ispitivanog lijeka i referentnih lijekova *Concerta 18 mg Retardtabletten* i *Concerta 54 mg Retardtabletten*, Janssen-Cilag GmbH, Njemačka.

Koje su moguće nuspojave lijeka Mefeda?

Budući da je Mefeda generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Mefeda može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Mefeda odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Mefeda odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Concerta Retardtabletten*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Mefeda veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Mefeda?

Kako bi se osiguralo da se Mefeda koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za lijek Mefeda, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Nositelj odobrenja provodi dodatne mjere minimizacije rizika za sljedeće rizike: „napadaji“, „ozbiljni kardiovaskularni događaji“, „psihoza/manija“, „verbalni ili motorni tikovi“, „depresija“, „agresija“, „zlouporaba/ovisnost“, „sindrom ustezanja“, „smanjenje u dobivanju na tjelesnoj težini kod primjene u djece“, „usporeni rast kod primjene u djece“, „cerebrovaskularni događaji“, „neonatalna toksičnost“ i „suicidalnost“.

U cilju upućivanja na rizik „napadaji“ nositelj odobrenja dužan je osigurati edukacijski paket koji čine sažetak opisa svojstava lijeka i Kontrolni popis prije propisivanja metilfenidata.

U cilju upućivanja na rizike „ozbiljni kardiovaskularni događaji“, „psihoza/manija“, „verbalni ili motorni tikovi“, „depresija“, „agresija“, „zlouporaba/ovisnost“, „sindrom ustezanja“, „smanjenje u dobivanju na tjelesnoj težini kod primjene u djece“, „usporeni rast kod primjene u djece“, „cerebrovaskularni događaji“, „neonatalna toksičnost“, „suicidalnost“ nositelj odobrenja dužan je osigurati edukacijski paket koji čine sažetak opisa svojstava lijeka, Kontrolni popis prije propisivanja metilfenidata i Obrazac za kontinuirano praćenje liječenja metilfenidatom.

Cilj navedenih mjera je osigurati sigurnu i učinkovitu primjenu Mefeda tableta s produljenim oslobađanjem.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Mefeda

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Mefeda 18 mg tablete s produljenim oslobađanjem, Mefeda 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Mefeda 54 mg tablete s produljenim oslobađanjem u promet u Republici Hrvatskoj dano je 07. prosinca 2021. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka. Za više informacija o liječenju lijekom Mefeda, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u siječnju 2022.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Mefeda 18 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Mefeda 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Mefeda 54 mg tablete s produljenim oslobađanjem
(metilfenidatklorid)

Datum: Siječanj 2022.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Mefeda 18 mg tablete s produljenim oslobađanjem, Mefeda 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Mefeda 54 mg tablete s produljenim oslobađanjem, nositelja odobrenja Makpharm d.o.o., RH, dana 07. prosinca 2021. godine.

Mefeda je indicirana kao dio opsežnog programa liječenja poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (prema engl. „*Attention deficit hyperactivity disorder*“ - ADHD) u djece od 6 godina i starije, kada se rehabilitacijske mjere same pokažu nedostatnim.

Liječenje mora biti pod kontrolom liječnika specijaliste za poremećaj ponašanja kod djece. Dijagnozu je potrebno postaviti prema važećim DSM kriterijima ili ICD smjernicama te se mora temeljiti na potpunoj anamnezi i procjeni bolesnika. Dijagnoza ne može biti utemeljena samo na prisutnosti jednoga ili više simptoma.

Specifična etiologija ovog sindroma je nepoznata i ne postoji pojedinačan dijagnostički test. Postavljanje odgovarajuće dijagnoze zahtijeva primjenu medicinskih i specijaliziranih psiholoških, obrazovnih i socijalnih metoda.

Opsežan program liječenja uobičajeno uključuje psihološke, obrazovne i socijalne mjere kao i farmakoterapiju i namijenjen je za stabiliziranje djece s bihevioralnim sindromom za koji su karakteristični simptomi koji u povijesti bolesti mogu uključivati kronično kratak interval pažnje, odvlačenje pažnje, emocionalnu labilnost, impulzivnost, umjerenu do tešku hiperaktivnost, manje neurološke znakove i abnormalni EEG. Sposobnost učenja može, ali ne mora biti narušena.

Liječenje lijekom Mefeda nije indicirano u sve djece s ADHD-om te se odluka o primjeni lijeka mora temeljiti na detaljnoj procjeni ozbiljnosti i kroničnosti simptoma djeteta u odnosu na njegovu dob.

Bitan je odgovarajući plan/prilagodba obrazovanja, a psihosocijalna intervencija je općenito neophodna. Za slučajeve gdje se same rehabilitacijske mjere pokažu nedostatnima, odluka o propisivanju stimulansa mora biti utemeljena na strogoj procjeni težine simptoma kod djeteta. Primjena metilfenidata uvijek mora biti sukladna odobrenim indikacijama i prema propisivačkim/dijagnostičkim smjernicama.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Metilfenidatklorid je blagi stimulans središnjeg živčanog sustava (SŽS). Nije poznat način terapijskog djelovanja kod poremećaja hiperaktivnosti s deficitom pažnje (ADHD). Smatra se da metilfenidat blokira ponovnu pohranu noradrenalina i dopamina u presinaptičkom neuronu i povećava oslobađanje tih monoamina u izvanneuronskom prostoru.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Mefeda 18 mg tablete s produljenim oslobađanjem, Mefeda 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Mefeda 54 mg tablete s produljenim oslobađanjem u promet dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka *Concerta Retardtabletten*, nositelja odobrenja Janssen-Cilag GmbH, Njemačka, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2002. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Mefeda 18 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 18 mg metilfenidatklorida.

Mefeda 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 36 mg metilfenidatklorida.

Mefeda 54 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 54 mg metilfenidatklorida.

Tablete se nalaze u bočicama od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu s uložnim sredstvom za sušenje.

Svaka bočica sadrži 30 tableta s produljenim oslobađanjem.

Pomoćne tvari u jezgri svih jačina tableta su laktoza hidrat, hipromeloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid i magnezijev stearat.

Želučanootporna ovojnica sadrži metakrilatnu kiselinu/metilmetakrilat kopolimer (1:1), metakrilatnu kiselinu/metilmetakrilat kopolimer (1:2), trietilcitrat i talk.

Ovojnica tablete za neposredno oslobađanje sadrži hipromelozu i fumaratnu kiselinu.

Film-ovojnica tableta svih triju jačina sadrži polivinilni alkohol, makrogol, talk i titanijev dioksid (E171).

Film-ovojnica tablete jačine od 18 mg dodatno sadrži žuti i crveni željezov oksid (E172).

Film-ovojnica tablete jačine od 54 mg dodatno sadrži crveni željezov oksid (E172).

Tinta za označavanje se sastoji od šelaka, crnog željezovog oksida (E172), propilenglikola i amonijevog hidroksida.

II.1 Djelatna tvar

Djelatna tvar metilfenidatklorid opisana je u Europskoj farmakopeji.

Metilfenidatklorid je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, lako topljiv u vodi, topljiv u etanolu (96%) i teško topljiv u metilenkloridu.

Za djelatnu tvar korištena je CEP procedura proizvođača djelatne tvari te su HALMED-u dostavljene Ovjernice za oba proizvođača metilfenidatklorida. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođač djelatne tvari može aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač lijeka se poziva na Ovjernice.

Dostavljen je odgovarajući zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar metilfenidatklorid koji je u skladu u Ph. Eur. monografijom.

Dostavljeni su rezultati analiza više serija metilfenidatklorida za oba proizvođača djelatne tvari. Svi rezultati su unutar postavljenih granica i međusobno usporedivi.

Ovjernica Ph. Eur. propisuje period retestiranja metilfenidatklorida od 5 godina uz čuvanje u opisanom spremniku.

II.3 Lijek

Mefeda 18 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Žuta tableta u obliku kapsule, dimenzija 6,6 mm x 11,9 mm, bikonveksna, koja na jednoj strani ima oznaku „2392” otisnutu crnom tintom.

Mefeda 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Bijela tableta u obliku kapsule, dimenzija 6,7 mm x 12,0 mm, bikonveksna, koja na jednoj strani ima oznaku „2394” otisnutu crnom tintom.

Mefeda 54 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Crveno smeđa tableta u obliku kapsule, dimenzija 6,8 mm x 12,0 mm, bikonveksna, koja na jednoj strani ima oznaku „2395” otisnutu crnom tintom.

Lijek se sastoji od jezgre s produljenim oslobađanjem koja sadrži 75% ukupne količine djelatne tvari u lijeku, želučanootporne ovojnice, ovojnice koja omogućuje neposredno oslobađanje preostalih 25% djelatne tvari i film ovojnice.

Metilfenidatklorid spada u BCS klasu I – dobra topljivost i dobra permeabilnost, lako je topljiv u vodi.

Kvalitativni i kvantitativni sastav lijeka je odgovarajuće prikazan te je navedena uloga pomoćnih tvari.

Razvoj lijeka napravljen je po uzoru na referentni lijek Concerta 18 mg, 36 mg i 54 mg tablete s produljenim oslobađanjem nositelja odobrenja Janssen-Cilag.

Predložena formulacija Mefeda tableta s produljenim oslobađanjem ima istu djelatnu tvar, ljekoviti oblik, jačinu i put primjene kao i referentni lijek Concerta 18 mg, 36 mg i 54 mg tablete s produljenim oslobađanjem. Kvalitativni sastav pomoćnih tvari nije jednak kao niti tehnološki postupak i mehanizam oslobađanja djelatne tvari iz lijeka. U predloženom lijeku je izabrana tehnologija kojom se postiže profil oslobađanja sličan referentnom lijeku.

Ispitivanje bioekvivalencije je napravljeno na jačinama od 18 mg i 54 mg pod uvjetima sitosti i gladovanja. Za izuzeće od provedbe studije bioekvivalencije za jačinu od 36 mg priloženi su odgovarajući podaci.

Proizvodni postupak se smatra nestandardnim a sastoji se od direktnog komprimiranja jezgri s produljenim oslobađanjem, oblaganja želučanootpornom ovojnicom, ovojnicom za neposredno oslobađanje djelatne tvari i film ovojnicom.

Predloženi zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka propisuju odgovarajuće parametre ispitivanja za ovaj farmaceutski oblik.

Metode ispitivanja odgovarajuće su opisane i priloženi su odgovarajući podaci o validaciji.

Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti lijeka opremljenog u bočicu od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem s uložnim sredstvom za sušenje prihvaćen je rok valjanosti od 2 godine, uz navod da nisu potrebni posebni uvjeti čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva metilfenidata su dobro poznata. Budući da je metilfenidat dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo dodatna neklinička ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je stoga odgovarajući.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja metilfenidata, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljena su izvješća o četiri ispitivanja bioekvivalencije u kojima je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka, uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Concerta Retardtabletten*, nositelja odobrenja Janssen-Cilag GmbH, s tržišta Njemačke.

- 1) ispitivanje između dva ispitivana lijeka jačine 18 mg i referentnog lijeka jačine 18 mg u uvjetima na tašte (*fasting*),
- 2) ispitivanje između dva ispitivana lijeka jačine 18 mg i referentnog lijeka jačine 18 mg u uvjetima uz hranu (*fed*),
- 3) ispitivanje između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 54 mg u uvjetima na tašte (*fasting*),
- 4) ispitivanje između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 54 mg u uvjetima uz hranu (*fed*).

Umjesto ispitivanja bioekvivalencije za jačinu lijeka 36 mg, podnositelj zahtjeva je prema uvjetima propisanim u smjernici “*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **) i smjernici „*Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1)*“ zatražio *biowaiver*.

Zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiverom*) za jačinu od 36 mg je prihvatljiv, uzimajući u obzir postupak proizvodnje te linearnu farmakokinetiku metilfenidata. Što se tiče proporcionalnosti sastava s obzirom da jačine 18 mg, 36 mg i 54 mg odstupaju od proporcionalnosti sastava korišten je *bracketing approach* gdje je za jačine 18 mg i 54 mg

koje predstavljaju ekstreme kako u jačini tako i sastavu, provedeno ispitivanje bioekvivalencije, a za srednju jačinu (36 mg) je zatražen *biowaiver* te je navedeni pristup prihvatljiv. Također, rezultati disolucijskih ispitivanja su pokazali f_2 vrijednosti između 50-100 čime je pokazana sličnost disolucijskih profila.

1) Provedeno je *open-label*, randomizirano, komparativno, križno (3 tretmana, 6 sekvenci, 3 perioda) ispitivanje bioraspodivnosti jednokratne doze u uvjetima natašte između 2 različite serije ispitivanog lijeka *Methylphenidate HCl 18 mg Prolonged release tablets* i referentnog lijeka *Concerta® 18 mg prolonged-release tablets* s periodom ispiranja od najmanje 5 dana.

U ispitivanju je sudjelovalo 36 zdravih muških i ženskih ispitanika .

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka i do 24 sata nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari metilfenidat. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

Tablica prikazuje farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; (aritmetička sredina \pm SD), t_{max} (median, raspon), N=33:

Tretman	AUC ₀₋₃ [μ g/l/h]	AUC _{3-t} [μ g/l/h]	AUC _{0-∞} [μ g/l/h]	C _{max,0-3} [μ g/l]	C _{max, 3-t} [μ g/l]	t _{max} [h]
Test 1	4.90 \pm 1.62	35.76 \pm 10.31	42.28 \pm 12.15	2.34 \pm 0.76	4.13 \pm 1.14	6.50 (5.00-10.12)
Test 2	4.46 \pm 1.26	34.34 \pm 10.43	40.20 \pm 11.61	2.22 \pm 0.66	4.25 \pm 1.39	6.50 (5.00-9.00)
Referent	4.50 \pm 1.40	35.93 \pm 12.67	42.02 \pm 14.33	2.18 \pm 0.76	3.98 \pm 1.29	7.50 (5.00-8.50)
Omjer (90% CI)* Test 1/referent	106.27 % (97.57 - 115.75 %)	100.42 % (95.46 - 105.65 %)		106.60 % (98.65 - 115.20 %)	104.11 % (96.04 - 112.87 %)	
Omjer (90% CI)* Test 2/referent	99.21 % (91.01 - 108.16 %)	96.62 % (91.79 - 101.70 %)		102.46 % (94.74 - 110.80 %)	107.09 % (98.70 - 116.19 %)	
AUC ₀₋₃	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do izmjerene koncentracije u vremenu 3h.					
AUC _{3-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od izmjerene koncentracije u vremenu 3h do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.					
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.					
C _{max,0-3}	Vršna koncentracija analita u plazmi između vremena doziranja i 3h.					
C _{max,3-t}	Vršna koncentracija analita u plazmi između vremena od 3h do vremena t.					
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.					
*	ln-transformirane vrijednosti					

2) Provedeno je *open-label*, randomizirano, komparativno, križno (3 tretmana, 6 sekvenci, 3 perioda) ispitivanje bioraspodivnosti jednokratne doze u uvjetima uz hranu (fed) između 2 različite serije testnog lijeka *Methylphenidate HCl 18 mg Prolonged release tablets* i referentnog lijeka *Concerta® 18 mg prolonged-release tablets* s periodom ispiranja od najmanje 5 dana.

U ispitivanju je sudjelovalo 60 zdravih muških i ženskih ispitanika.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka i do 24 sata nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari metilfenidat. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

Tablica prikazuje farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; (aritmetička sredina ± SD), t_{max} (median, raspon), N=58:

Tretman	AUC ₀₋₄ [µg/l/h]	AUC _{4-t} [µg/l/h]	AUC _{0-∞} [µg/l/h]	C _{max,0-4} [µg/l]	C _{max, 4-t} [µg/l]	t _{max} [h]
Test 1	8.31 ± 2.63	32.48 ± 10.06	41.95 ± 11.77	3.03 ± 0.92	4.20 ± 1.38	6.75 (1.50-10.00)
Test 2	8.54 ± 2.91	33.16 ± 10.73	42.86 ± 13.06	3.31 ± 1.22	4.57 ± 1.47	6.50 (2.50-10.00)
Referent	7.63 ± 2.19	33.52 ± 11.06	42.46 ± 13.01	2.90 ± 0.77	3.90 ± 1.16	7.00 (1.00-10.03)
Omjer (90% CI)* Test 1/referent	108.18 % (101.95 - 114.79 %)	97.19 % (92.64 - 101.97 %)		103.95 % (98.60 - 109.59 %)	106.68 % (100.89 - 112.80 %)	
Omjer (90% CI)* Test 2/referent	110.56 % (104.19 - 117.32 %)	99.20 % (94.55 - 104.07 %)		112.26 % (106.48 - 118.35 %)	116.38 % (110.06 - 123.07 %)	
AUC₀₋₄	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do izmjerene koncentracije u vremenu 4h.					
AUC_{4-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od izmjerene koncentracije u vremenu 4h do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.					
AUC_{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.					
C_{max,0-4}	Vršna koncentracija analita u plazmi između vremena doziranja i 4h.					
C_{max,4-t}	Vršna koncentracija analita u plazmi između vremena od 4h do vremena t.					
t_{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.					
*	ln-transformirane vrijednosti					

3) Provedeno je *open-label*, randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje biorasploživosti jednokratne doze u uvjetima natašte između ispitivanog lijeka *Methylphenidate HCl 54 mg Prolonged release tablets* i referentnog lijeka *Concerta® 54 mg prolonged-release tablets* s periodom ispiranja od 5 dana.

U ispitivanju je sudjelovalo 36 zdravih muških i ženskih ispitanika.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka i do 24 sata nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari metilfenidat. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

Tablica prikazuje farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; (aritmetička sredina ± SD), t_{max} (median, raspon), N=36

Tretman	AUC ₀₋₃ [μg/l/h]	AUC _{3-t} [μg/l/h]	AUC _{0-∞} [μg/l/h]	C _{max,0-3} [μg/l]	C _{max, 3-t} [μg/l]	t _{max} [h]
Test	13.27 ± 5.16	102.47 ± 34.77	120.01 ± 40.40	6.48 ± 2.49	11.07 ± 3.71	8.00 (1.00-10.00)
Referent	12.62 ± 4.32	106.63 ± 32.84	123.86 ± 37.16	6.19 ± 2.01	11.34 ± 4.08	7.50 (5.50-10.00)
Omjer (90% CI)* Test /referent	104.30 % (98.13 - 110.86 %)	95.21 % (91.59 - 98.97 %)		103.23 % (96.74 - 110.16 %)	98.18 % (92.57 - 104.14 %)	
AUC ₀₋₃	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do izmjerene koncentracije u vremenu 3h.					
AUC _{3-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od izmjerene koncentracije u vremenu 3h do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.					
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.					
C _{max,0-3}	Vršna koncentracija analita u plazmi između vremena doziranja i 3h.					
C _{max,3-t}	Vršna koncentracija analita u plazmi između vremena od 3h do vremena t.					
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.					
*	ln-transformirane vrijednosti					

4) Provedeno je *open-label*, randomizirano, komparativno, križno (2 tretmana, 2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje biorasploživosti jednokratne doze u uvjetima uz hranu između ispitivanog lijeka *Methylphenidate HCl 54 mg Prolonged release tablets* i referentnog lijeka *Concerta® 54 mg prolonged-release tablets* s periodom ispiranja od 9 dana.

U ispitivanju je sudjelovalo 36 zdravih muških i ženskih ispitanika.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka i do 24 sata nakon doziranja lijeka. U uzorcima plazme određivana je koncentracija djelatne tvari metilfenidat. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

Tablica prikazuje farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; (aritmetička sredina \pm SD), t_{max} (median, raspon), N=35

Tretman	AUC ₀₋₄ [μ g/l/h]	AUC _{4-t} [μ g/l/h]	AUC _{0-∞} [μ g/l/h]	C _{max,0-4} [μ g/l]	C _{max, 4-t} [μ g/l]	t _{max} [h]
Test	21.51 \pm 9.43	102.44 \pm 38.74	130.75 \pm 46.15	7.99 \pm 2.99	11.89 \pm 4.19	7.50 (1.50-10.00)
Referent	19.78 \pm 9.59	101.86 \pm 34.70	124.94 \pm 43.97	7.41 \pm 3.39	11.14 \pm 3.47	6.50 (1.00-10.00)
Omjer (90% CI)* Test /referent	109.99 % (100.72 - 120.12 %)	97.26 % (93.51 - 101.15 %)		109.25 % (101.1 - 118.06 %)	103.25 % (97.73 - 109.08 %)	
AUC ₀₋₄	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do izmjerene koncentracije u vremenu 4h.					
AUC _{4-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od izmjerene koncentracije u vremenu 4h do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.					
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.					
C _{max,0-4}	Vršna koncentracija analita u plazmi između vremena doziranja i 4h.					
C _{max,4-t}	Vršna koncentracija analita u plazmi između vremena od 4h do vremena t.					
t _{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije analita u plazmi.					
*	ln-transformirane vrijednosti					

Osnova za utvrđivanje bioekvivalencije između ispitivanih i referentnih lijekova bili su 90%-tni intervali pouzdanosti za omjere AUC₍₀₋₃₎, AUC_(3-t), C_{max(0-3)} i C_{max(3-t)} (uvjeti natašte) i omjere AUC₍₀₋₄₎, AUC_(4-t), C_{max(0-4)} i C_{max(4-t)} (uvjeti uz hranu) ispitivanog i referentnog lijeka uz granice 80.00-125.00%.

Navedeni primarni farmakokinetički parametri za dokaz bioekvivalencije su u skladu sa smjernicom *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage (EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1)*. U skladu sa navedenom smjernicom, primarni farmakokinetički parametri za dokaz bioekvivalencije bi trebali biti i AUC_(0-t) i AUC_(0-∞). Ipak, s obzirom da su dostavljeni rezultati i statistička analiza parametara AUC_(0-t) i AUC_(0-∞) u dokumentaciji o lijeku te su rezultati unutar dopuštenih granica, navedeno je ipak ocjenjeno kao prihvatljivo te je u skladu sa smjernicom.

Na temelju prikazanih ispitivanja bioekvivalencije Mefeda 18 mg tablete s produljenim oslobađanjem s *Concerta 18 mg Retardtabletten*, nakon uzimanja jedne doze lijeka u uvjetima natašte i uvjetima uz hranu te Mefeda 54 mg tablete s produljenim oslobađanjem s *Concerta 54 mg Retardtabletten*, nakon uzimanja jedne doze lijeka u uvjetima natašte i uvjetima uz hranu dokazana je bioekvivalentnost.

Dodatno su dostavljeni i disolucijski profili ispitivanog i referentnog lijeka od 18 mg te ispitivanog i referentnog lijeka od 54 mg.

Uvjeti korišteni prilikom provođenja usporednih profila oslobađanja su bili u skladu sa smjernicom *Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ***.

Rezultati *in vitro* ispitivanja podupiru rezultate ispitivanja bioekvivalencije.

Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Mefeda.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost Upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13., 90/14. i 100/18. Ispitana je razumljivost upute o lijeku na hrvatskom jeziku.

Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Mefeda odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka *Concerta Retardtabletten* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjima bioekvivalencije te disolucijskim ispitivanjima između ispitivanog i referentnog lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Mefeda s referentnim lijekom.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Mefeda 18 mg tablete s produljenim oslobađanjem, Mefeda 36 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Mefeda 54 mg tablete s produljenim oslobađanjem 7. prosinca 2021. godine.