

ПРИЛОЖЕНИЕ І І

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ

Научни заключения

Общо резюме на научната оценка за Okrido и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Okrido представлява перорален разтвор, съдържащ 6 mg/ml от глюкокортикоида преднизолон под формата на преднизолон натриев фосфат (*prednisolone sodium phosphate (PSP)*). Предложените показания за Okrido 6 mg/ml перорален разтвор включват широк спектър от заболявания, при които е необходима симптоматична противовъзпалителна/имуносупресивна терапия. Показанията и дозировката съответстват на тези на посочения референтен лекарствен продукт Prednisolone таблетки на Sovereign (разтворима таблетка от 5 mg).

Едно от основните помощни средства в Okrido е сорбитол, който се съдържа в лекарствения продукт като подсладител в концентрация от 500 mg/ml (8,3 g общо количество в най-високата доза). Сорбитол представлява неабсорбируем захарен алкохол, който се използва в лекарствени форми „без захар“, тъй като не кристализира около отвор на бутилката и капачката. Посоченият референтен лекарствен продукт Prednisolone таблетки (разтворима таблетка от 5 mg) на Sovereign не съдържа сорбитол и се препоръчва да се разтваря във вода в момента на прилагане.

Заявлението за разрешаване за употреба на Okrido чрез процедурата по взаимно признаване е подадено в Обединеното кралство като заявление за генеричен лекарствен продукт по член 10, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО. Разрешението за употреба е издадено от Обединеното кралство въз основа на освобождаване от проучвания за биоеквивалентност. По време на процедурата по взаимно признаване (ПВП) обаче държавите членки Германия и Нидерландия изразяват мнението, че искането за освобождаване от проучвания за биоеквивалентност въз основа на BSC (най-добро поддържащо лечение) не е обосновано задоволително и поради това Okrido може да представлява потенциален сериозен риск за общественото здраве. По време на процедурата по сезиране на CMD-h, която следва, не е постигнато единодушие, тъй като Нидерландия запазва възражението си. Поради това CMDh сезира CHMP по въпроса съгласно член 29, параграф 4.

Подадените от ПРУ данни в подкрепа на това заявление са оценени и по-долу е представено резюме:

- Разтворимост и разтваряне

Активната съставка в Okrido, преднизолон натриев фосфат, е „лесно разтворима във вода“ (Европейска фармакопея). Съгласно Указанията на CHMP относно проучвания за биоеквивалентност (CPMP/EWP/QWP/1401/98, ред. 1) лекарственото вещество се счита за силно разтворимо, ако най-високата еднократна доза, приложена като лекарствена форма, или съответно форми с незабавно освобождаване, е напълно разтворима в 250 ml буфери в диапазона на рН между 1 и 6,8 при 37±1°C. При Okrido това се равнява на 0,536 mg/ml за преднизолон фосфат. ПРУ е предоставил данни относно разтворимостта, които показват, че преднизолон натриев фосфат се разтваря напълно във вода при концентрация от ~ 8,9 mg/ml и че преднизолон остава разтворен в диапазона на рН от 1 до 8.

Следователно разтворимостта и/или разтварянето не се считат за ограничаващ фактор по отношение на абсорбцията *in vivo*.

- Пропускливост/абсорбция

Заявителят е представил резултатите от изследване *in vitro* на пропускливостта на преднизолон посредством утвърдена методика, включваща модела с монослой от клетки Caco-2.

Резултатите показват, че пропускливостта на преднизолон е висока, независимо дали е приложен директно под формата на Okrido или преднизолон разтворими таблетки. След пренасяне през монослой от клетки Caco-2 преднизолон се открива в диапазона от 84 до 106% от приложената доза, независимо дали под формата на преднизолон натриев фосфат, Okrido перорален разтвор или референтния лекарствен продукт Prednisolone разтворима таблетка на Sovereign. Това съответства на данните в литературата относно бионаличността на преднизолон.

Накратко, резултатите от изследването *in vitro* на пропускливостта на преднизолон посредством модела с клетки Caco-2 показва, че преднизолон демонстрира висока пропускливост, характерна за веществата от клас I по Биофармацевтичната система за класификация (Biopharmaceutical Classification System (BCS)), и че тази пропускливост не се влияе от помощното вещество сорбитол в Okrido. Данните относно пропускливостта отразяват тези в наличната литература, което показва, че преднизолон бързо и почти напълно се абсорбира пасивно от горните отдели на стомашно-чревния тракт.

▪ Помощни вещества

Помощното вещество сорбитол е налично в Okrido (500 mg/ml), но не и в референтния лекарствен продукт. Като се има предвид, че към момента на въвеждане и двете представляват перорални разтвори, приложима е следната разпоредба от приложение II от Указанията относно проучвания за биоеквивалентност (CPMP/EWP/QWP/1401/98, ред. 1):

„Перорални разтвори

*Ако изпитваният продукт представлява воден перорален разтвор към момента на въвеждане и съдържа активно вещество в същата концентрация като одобрен перорален разтвор, той може да бъде освободен от проучвания за биоеквивалентност. Ако обаче помощните вещества могат да повлияят на преминаването през стомашно-чревния тракт (напр. сорбитол, манитол и др.), абсорбцията (напр. повърхностноактивни вещества или помощни вещества, които могат да повлияят на транспортните протеини), разтворимостта *in vivo* (напр. съразтворители) или стабилността *in vivo* на активното вещество, трябва да се извърши проучване за биоеквивалентност, освен ако разликите в количествата на тези помощни вещества не могат да бъдат задоволително обосновани чрез препращане към други данни. За перорални разтвори важат същите изисквания за сходство на помощните вещества, както за освобождаването от проучвания за биоеквивалентност (вж. Приложение III, точка IV.2 „Помощни вещества“).*"

ПРУ е предоставил публикувани клинични данни (Lucas-Bouwman, 2001¹) в подкрепа на липсата на клинично значим ефект на сорбитол върху абсорбцията на преднизолон. Натрошени таблетки с преднизолон са сравнени със сироп с преднизолон (със сорбитол) при деца с остра астма, като за клиничен параметър служи диспнея. Авторите на проучването установяват, че няма разлика в оценките за диспнея, и извеждат заключение за терапевтична еквивалентност, предполагаща също биоеквивалентност.

¹ M E Lucas-Bouwman, R J Roorda, F G A Jansman, P L P Brand (2001). Crushed prednisolone tablets or oral solution for acute asthma? Arch Dis Child; 84:347–348.

ПРУ е предоставил и резюме на наблюдационно проучване (Staubach, 2010²) в подкрепа на клиничната ефикасност на перорален разтвор на преднизолон, съдържащ сорбитол, при пациенти в спешната помощ с уртикария и/или оток на Квинке. Ефикасността е измервана от пациенти и лекари чрез оценка на облекчаването на симптомите, както и на безопасността и поносимостта. Бързото облекчаване на симптомите е сравнимо с интравенозна терапия с преднизолон и има демонстрирани безопасност и поносимост.

Предоставените от ПРУ научни становища на експерти предполагат, че преднизолон бързо и почти напълно се абсорбира пасивно от горните отдели на стомашно-чревния тракт (стомах, дванадесетопръстник и тънко черво), преди да достигне до дебелото черво, където при достатъчно висока концентрация сорбитол може да доведе до осмотичен слабителен ефект.

Отбелязва се, че в резултат на осмотичния си ефект сорбитол може да повиши перисталтиката, като по този начин скъсява времето за преминаване през стомашно-чревния тракт, което от своя страна може да понижи абсорбцията на лекарството. В действителност Chen и сътр.³ (2007 г.)⁴ демонстрират, че при наличието на сорбитол C_{max} и AUC на ранитидин (вещество с ниска пропускливост от клас III по BCS) са значително понижени, докато единствено C_{max} на метопролол (вещество с висока пропускливост от клас I по BCS) е засегната по подобен начин. Като се има предвид обаче високата разтворимост, както и бързата и почти пълна абсорбция по цялото протежение на тънките черва, CHMP счита, че количеството абсорбиран преднизолон няма да се повлияе значително от по-краткото време на престой на приложената доза във всеки сегмент от червата или цялостното намалено време на престой в червата.

Препоръки

Както Okrido, така и референтният продукт се разтварят във вода преди въвеждане и се считат за перорални разтвори, които демонстрират висока разтворимост във физиологичния диапазон на pH в стомашно-чревния тракт. Разтворимостта и/или разтварянето не се считат за ограничаващ фактор по отношение на абсорбцията *in vivo*.

Пропускливостта е изследвана посредством модела с монослой от клетки Caco-2 и резултатите показват, че преднизолон демонстрира висока пропускливост, характерна за веществата от клас I по BCS, и че тя не се влияе значително от помощното вещество сорбитол в Okrido. Данните относно пропускливостта са в съответствие с наличната литература, която показва, че преднизолон бързо и почти напълно се абсорбира в горните отдели на стомашно-чревния тракт.

Въз основа на подадения *in vitro* модел с монослой от клетки Caco-2 (модел за анализ на пропускливостта), публикуваната литература и устното обяснение, предоставено от ПРУ на 26 юни 2013 г., CHMP счита, че е допустимо освобождаването от проучвания за биеквивалентност, и заключава, че съотношението полза/риск за Okrido е положително при заявените показания.

Основания за положително становище

Като се има предвид, че

² Staubach P (2010). Anwendungsbeobachtung der NRF-Rezeptur „Prednisolon-Saft“ an der Universitäts-Hautklinik Mainz. Symposium der GD-Fachgruppe Magistralrezepturen: Neues zur Qualitätssicherung dermatologischer Rezepturen

³ Chen M, Straughn A, Sadrieh N. et al (2007). "A Modern View of Excipient Effects on Bioequivalence: Case Study of Sorbitol". Pharm. Res. 24, 73-80.

⁴ Chen M, Straughn A, Sadrieh N. et al (2007). "A Modern View of Excipient Effects on Bioequivalence: Case Study of Sorbitol". Pharm. Res. 24, 73-80.

- Комитетът разглежда нотификацията за сезирането, предприето от Обединеното кралство съгласно член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО;
- Комитетът преразглежда всички данни, подадени от притежателя на разрешението за употреба, по отношение на потенциалния сериозен риск за общественото здраве, по-специално във връзка с ефикасността и безопасността на Okrido 6 mg/ml перорален разтвор.
- Комитетът счита, че освобождаването от проучвания за биоеквивалентност, приложено вместо проучване *in vivo* за биоеквивалентност, е приемливо, тъй като:
 - както Okrido, така и референтният продукт се разтварят във вода преди въвеждане и се считат за перорални разтвори, които демонстрират висока разтворимост във физиологичния диапазон на рН в стомашно-чревния тракт. Следователно разтворимостта и/или разтварянето не се считат за ограничаващ фактор по отношение на абсорбцията *in vivo*.
 - преднизолон (под формата на натриев фосфат) демонстрира висока пропускливост, както е определено от модела за пропускливост *in vitro* с клетки Caco-2, и тя не се влияе от помощното вещество сорбитол.
 - преднизолон бързо и почти напълно се абсорбира в горните отдели на стомашно-чревния тракт.
- Комитетът отбелязва също представените данни от литературата, които демонстрират, че сорбитол в перорални разтвори на преднизолон не би имал клинично значим ефект по отношение на ефикасността и безопасността. Въпреки това той отчита, че тази литература е от по-малко значение при разглеждането на освобождаването от проучвания за биоеквивалентност.
- Следователно Комитетът заключава, че освобождаването от проучвания за биоеквивалентност е обосновано и съотношението полза/риск за Okrido е положително при заявените показания.

СНМР препоръча издаване на разрешение за употреба, при което кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката се запазват като в окончателните варианти, съгласувани по време на процедурата в Координационната група, както е посочено в Приложение III от настоящото становище.