

PŘÍLOHA II

Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska

Vědecké závěry

Celkové závěry vědeckého hodnocení přípravku Okrido a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)

Okrido je perorální roztok obsahující 6 mg/ml glukokortikoidu prednisolonu ve formě sodné soli prednisolonfosfátu (PSP). Mezi navrhované indikace pro přípravek Okrido roztok 6 mg/ml patří široká škála onemocnění, kde je zapotřebí symptomatická protizánětlivá/imunosupresivní léčba. Indikace a dávkování jsou stejné jako u citovaného referenčního přípravku Prednisolone Tablets Sovereign (5 mg, rozpustná tableta).

Jednou z hlavních pomocných látek v přípravku Okrido je sorbitol, který je zahrnut jako sladidlo, a jeho koncentrace v léčivém přípravku je 500 mg/ml (celkové množství při nejvyšší dávce je 8,3 g). Sorbitol je nevstřebatelný alkoholický cukr, který se používá v lékových formách „bez cukru“, protože kolem ústí a uzávěru láhve nekystalizuje. Citovaný léčivý přípravek Prednisolone Tablets Sovereign (5 mg, rozpustná tableta) sorbitol neobsahuje a doporučuje se jej při podání rozpustit ve vodě.

Žádost o registraci přípravku Okrido jakožto generika postupem vzájemného uznávání podle čl. 10 odst. 1 směrnice 2001/83/ES byla podána ve Spojeném království a registrace byla ve Spojeném království udělena na základě upuštění od studie bioekvivalence. Během postupu vzájemného uznávání však členské státy Německo a Nizozemsko vyjádřily názor, že nárok na upuštění od studie bioekvivalence na základě biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS) není dostatečně zdůvodněn a že by tedy přípravek Okrido mohl představovat závažné nebezpečí pro veřejné zdraví. Ani během následujícího postupu přezkoumání koordinační skupinou pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy (CMD-h) nebylo dosaženo shody, protože Nizozemsko trvalo na svých námitkách. Skupina CMDh proto postupem podle čl. 29 odst. 4 postoupila záležitost výboru CHMP.

Byly posouzeny údaje předložené na podporu této žádosti držitelem rozhodnutí o registraci; jejich souhrn je uveden níže:

- Rozpustnost a rozpouštění

Léčivá látka v přípravku Okrido, prednisolonfosfát sodný, je „volně rozpustný ve vodě“ (Ph Eur). Podle pokynů pro zkoumání bioekvivalence výboru CHMP (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1) se léčivá látka považuje za vysoce rozpustnou, pokud se nejvyšší jednotlivá dávka podaná v přípravku s okamžitým uvolňováním zcela rozpustí v 250 ml pufrů v rozmezí pH 1–6,8 při teplotě 37 ± 1 °C. V případě přípravku Okrido to odpovídá koncentraci prednisolonfosfátu 0,536 mg/ml. Držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje o rozpustnosti, podle nichž se prednisolonfosfát sodný (PSP) dokonale rozpouští ve vodě při koncentraci ~ 8,9 mg/ml, přičemž v rozmezí pH 1–8 zůstává rozpuštěn.

Rozpustnost ani rozpouštění se proto z hlediska vstřebávání *in vivo* nepovažují za omezující faktory.

- Prostupnost/vstřebávání

Žadatel předložil výsledky zkoumání prostupnosti prednisolonu *in vitro* provedeného podle validované metodiky za použití modelu jednoduché buněčné vrstvy Caco-2.

Výsledky ukazují, že prostupnost prednisolonu je vysoká, ať už se podává přímo jako přípravek Okrido nebo ve formě rozpustných tablet prednisolonu. Po průchodu jednoduchou buněčnou vrstvou Caco-2 se prednisolon zregeneroval v rozmezí z 84 % na 106 % podané dávky, ať již jako

prednisolonfosfát sodný, Okrido perorální roztok nebo jako referenční léčivý přípravek Prednisolone Sovereign rozpustná tableta. To je v souladu s údaji o biologické dostupnosti prednisolonu uvedenými v literatuře.

V souhrnu výsledky zkoumání prostupnosti prednisolonu in vitro za použití buněčného modelu Caco-2 prokázaly, že prednisolon vykazuje vysokou prostupnost, která je pro látky spadající v biofarmaceutickém klasifikačním systému (BCS) do třídy I charakteristická, a že pomocná látka sorbitol v přípravku Okrido nemá na tuto prostupnost prednisolonu vliv. Údaje o prostupnosti jsou v souladu s dostupnými údaji z literatury, které ukazují, že se prednisolon rychle a téměř úplně pasivně vstřebává v horní části trávicího ústrojí.

▪ Pomocné látky

V přípravku Okrido je jako pomocná látka obsažen sorbitol (500 mg/ml), který však v referenčním léčivém přípravku přítomen není. Jelikož jak referenční léčivý přípravek, tak přípravek Okrido jsou v době podávání perorální roztoky, platí pro ně toto ustanovení přílohy II pokynů pro zkoumání bioekvivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev.1):

„Perorální roztoky

Jestliže je zkoušený přípravek v době podávání vodný perorální roztok, který obsahuje léčivou látku v těžce koncentraci jako některý schválený perorální roztok, nejsou studie bioekvivalence zapotřebí. Pokud však mají pomocné látky vliv na průchod trávicím ústrojím (např. sorbitol, mannitol apod.), na vstřebávání (např. povrchově aktivní látky nebo pomocné látky, které mohou ovlivňovat transport proteinů), na rozpustnost in vivo (např. přídavná rozpouštědla) nebo na stabilitu léčivé látky in vivo, je třeba studií bioekvivalence provést, ledaže lze rozdíly v množstvích těchto pomocných látek patřičně zdůvodnit odkazem na další údaje. Pro perorální roztoky platí tytéž požadavky na podobnost pomocných látek jako v případě upuštění od studie bioekvivalence (viz příloha III oddíl IV.2 Pomocné látky).“

Na podporu tvrzení, že sorbitol nemá na vstřebávání prednisolonu klinicky významný účinek, předložil držitel rozhodnutí o registraci zveřejněné klinické údaje (Lucas-Bouwman 2001¹). Rozdrcené tablety prednisolonu byly u dětí s akutním astmatem porovnány s prednisolonom v sirupu (se sorbitolem), přičemž jako klinický ukazatel účinnosti sloužila dyspnoe. Autoři studie zjistili, že v bodovém hodnocení dyspnoe není rozdíl, a došli k závěru o terapeutické ekvivalenci, což současně znamená i bioekvivalenci.

Na podporu klinické účinnosti perorálního roztoku prednisolonu s obsahem sorbitolu u pacientů s potřebou neodkladné péče, kteří mají kopřivku a/nebo Quinckeho edém, předložil držitel rozhodnutí o registraci také abstrakt jedné observační studie (Staubach 2010²). Účinnost hodnotili pacienti i lékař jak z hlediska ústupu symptomů, tak z hlediska bezpečnosti a snášenlivosti. Rychlý ústup symptomů byl srovnatelný s nitrožilním podáváním prednisolonu a bezpečnost a snášenlivost byly prokázány.

Podle prohlášení vědeckých odborníků, které držitel rozhodnutí o registraci předložil, se prednisolon rychle a téměř úplně pasivně vstřebává z horní části trávicího ústrojí (žaludek, dvanáctník a tenké střevo) ještě předtím, než dosáhne tračníku, kde sorbitol může za dostatečně vysoké koncentrace vyvolávat určitý osmotický projímavý účinek.

Je známo, že sorbitol může svým osmotickým účinkem zvyšovat pohyblivost trávicího ústrojí, a tím zkracovat dobu průchodu tímto ústrojím, v důsledku čehož se pak může vstřebávat méně

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.

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.

léčivé látky. Chen a kol.³ (2007)⁴ skutečně prokázali, že za přítomnosti sorbitolu se u ranitidinu (látky o nízké prostupnosti, třídy III v systému BCS) významně snižují hodnoty C_{max} i AUC, zatímco u metoprololu (látky o vysoké prostupnosti třídy I v systému BCS) byla podobně ovlivněna pouze hodnota C_{max}. Avšak s ohledem na vysokou rozpustnost a rychlé a téměř úplně vstřebávání po celé délce tenkého střeva byl výbor CHMP toho názoru, že na vstřebané množství prednisolonu nebude mít zkrácená doba setrvání v kterémkoliv úseku tenkého střeva nebo ve střevě jako celku vliv.

Doporučení

Jak přípravek Okrido, tak referenční přípravek jsou před podáním rozpuštěny ve vodě a jsou považovány za perorální roztoky, které v celém fyziologickém rozmezí hodnot pH trávicího ústrojí vykazují vysokou rozpustnost. Rozpustnost ani rozpouštění se z hlediska vstřebávání *in vivo* nepovažují za omezující faktory.

Prostupnost byla zkoumána *in vitro* pomocí modelu jednoduché buněčné vrstvy Caco-2. Výsledky ukázaly, že prednisolon vykazuje vysokou prostupnost, charakteristickou pro látky, které v systému biofarmaceutické klasifikace spadají do třídy I, a dále že na prostupnost prednisolonu nemá pomocná látka sorbitol v přípravku Okrido významný vliv. Údaje o prostupnosti jsou v souladu s dostupnými údaji v literatuře, které ukazují, že se prednisolon rychle a téměř úplně vstřebává při průchodu horní částí trávicího ústrojí.

Na základě předloženého *in vitro* modelu jednoduché buněčné vrstvy *in vitro* Caco-2 (model pro zkoušení prostupnosti), publikované literatury a ústního výkladu, který držitel rozhodnutí o registraci podal dne 26. června 2013, je výbor CHMP toho názoru, že upuštění od studie bioekvivalence je přijatelné, a proto došel k závěru, že poměr přínosů a rizik je u přípravku Okrido v platných indikacích příznivý.

Zdůvodnění kladného stanoviska

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil oznámení o přezkoumání záležitosti zahájené Spojeným královstvím podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES,
- výbor přezkoumal všechny údaje, které držitel rozhodnutí o registraci předložil, s ohledem na potenciální závažná rizika pro veřejné zdraví, pokud jde o účinnost a bezpečnost přípravku Okrido 6 mg/ml perorální roztok,
- výbor usoudil, že upuštění od studie bioekvivalence uplatňované místo studie biologické dostupnosti *in vivo* u přípravku Okrido je přijatelné, protože:
 - jak přípravek Okrido, tak referenční přípravek jsou před podáním rozpuštěny ve vodě a jsou považovány za perorální roztoky, které v celém fyziologickém rozmezí hodnot pH trávicího ústrojí vykazují vysokou rozpustnost; rozpustnost ani rozpouštění se proto z hlediska vstřebávání *in vivo* nepovažují za omezující faktory,
 - prednisolon (ve formě fosfátu sodného) vykazuje vysokou prostupnost, jak prokázal model buněčné prostupnosti Caco-2, a pomocná látka sorbitol v přípravku Okrido nemá na prostupnost vliv,
 - prednisolon se rychle a téměř úplně vstřebává v horní části trávicího ústrojí,

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.

- výbor se zabýval předloženými údaji z literatury, podle nichž sorbitol v perorálních roztocích prednisolonu nevykazuje z hlediska účinnosti a bezpečnosti žádný klinicky významný účinek, přičemž si ovšem uvědomoval, že pro zvažování upuštění od studie bioekvivalence má tato literatura menší význam,
- výbor proto dospěl k závěru, že upuštění od studie bioekvivalence je odůvodněné a že celkový poměr přínosů a rizik přípravku Okrido v platných indikacích je příznivý,

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku, u kterého zůstávají souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace stejné jako finální verze, která byla získána v rámci postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III tohoto stanoviska.