

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

***ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ
ΓΝΩΜΗΣ***

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Okrido και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

Το Okrido είναι πόσιμο διάλυμα που περιέχει 6 mg/ml του γλυκοκορτικοειδούς πρεδνιζολόνη, στη μορφή νατρίουχου φωσφορικής πρεδνιζολόνης (PSP). Οι προτεινόμενες ενδείξεις του Okrido πόσιμο διάλυμα 6mg/ml περιλαμβάνουν ευρύ φάσμα καταστάσεων για τις οποίες απαιτείται συμπτωματική αντιφλεγμονώδης/ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Οι ενδείξεις και η δοσολογία είναι σύμφωνες με αυτές των δισκίων πρεδνιζολόνης Sovereign (5 mg διαλυτά δισκία), ήτοι του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς.

Ένα από τα βασικά έκδοχα του Okrido είναι η σορβιτόλη, η οποία περιέχεται ως γλυκαντικό σε συγκέντρωση 500 mg/ml στο φαρμακευτικό προϊόν (η συνολική ποσότητα στη μέγιστη δόση είναι 8,3g). Η σορβιτόλη είναι μη απορροφήσιμη αλκοόλη σακχάρου η οποία χρησιμοποιείται σε σκευάσματα «χωρίς ζάχαρη», καθώς δεν κρυσταλλοποιείται γύρω από το άνοιγμα της φιάλης και το πώμα. Τα δισκία του προϊόντος αναφοράς, δηλαδή πρεδνιζολόνη Sovereign (5 mg διαλυτά δισκία), δεν περιέχουν σορβιτόλη και κατά τη χορήγηση συνιστάται να διαλύονται σε νερό.

Η αίτηση για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης της άδειας κυκλοφορίας για το Okrido υποβλήθηκε στο ΗΒ ως γενόσημο φαρμακευτικό προϊόν δυνάμει του άρθρου 10 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK, η δε άδεια κυκλοφορίας χορηγήθηκε από το ΗΒ βάσει παρέκκλισης από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης, η Γερμανία και οι Κάτω Χώρες διατύπωσαν την άποψη ότι ο ισχυρισμός περί παρέκκλισης από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας δεν ήταν επαρκώς τεκμηριωμένος και, ως εκ τούτου, το Okrido θα μπορούσε να αποτελέσει δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής της CMD-h που ακολούθησε, δεν επετεύχθη συναίνεση, καθώς οι Κάτω Χώρες διατήρησαν την ένστασή τους. Ως εκ τούτου, η CMDh παρέπεμψε το ζήτημα στη CHMP μέσω της διαδικασίας παραπομπής του άρθρου 29 παράγραφος 4.

Τα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ προς στήριξη της εν λόγω αίτησης και τα οποία αξιολογήθηκαν παρατίθενται συνοπτικά ακολούθως:

- Διαλυτότητα και διάλυση

Η δραστική ουσία του Okrido, νατριούχος φωσφορική πρεδνιζολόνη, είναι μια ουσία καλά διαλυτή στο νερό (ευρωπαϊκή φαρμακοποιία). Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τη μελέτη της βιοϊσοδυναμίας (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1), μια φαρμακευτική ουσία θεωρείται εξαιρετικά διαλυτή εάν η υψηλότερη μεμονωμένη δόση του σκευάσματος άμεσης αποδέσμευσης διαλύεται πλήρως σε 250 ml ρυθμιστικού διαλύματος με εύρος τιμών pH από 1 έως 6,8 σε θερμοκρασία 37±1 °C. Σε ό,τι αφορά το Okrido, αυτό αντιστοιχεί σε 0,536 mg/ml φωσφορικής πρεδνιζολόνης. Ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα διαλυτότητας τα οποία υποδεικνύουν ότι η νατριούχος φωσφορική πρεδνιζολόνη διαλύεται πλήρως στο νερό στη συγκέντρωση περίπου 8,9 mg/ml, καθώς επίσης ότι η πρεδνιζολόνη παραμένει διαλυτή στο διάλυμα με εύρος τιμών pH από 1 έως 8.

Ως εκ τούτου, η διαλυτότητα ή/και η διάλυση δεν θεωρούνται περιοριστικοί παράγοντες σε ό,τι αφορά την απορρόφηση *in vivo*.

- Διαπερατότητα/Απορρόφηση

Ο αιτών υπέβαλε τα αποτελέσματα μιας μελέτης διαπερατότητας της πρεδνιζολόνης *in vitro* εφαρμόζοντας επικυρωμένη μέθοδο με τη χρήση μοντέλου κυττάρων Caco-2 μονής στοιβάδας.

Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι η διαπερατότητα της πρεδνιζολόνης είναι υψηλή, είτε χορηγείται άμεσα, όπως το Okrido, είτε με τη μορφή διαλυτών δισκίων πρεδνιζολόνης. Μετά τη μεταφορά μέσω των κυττάρων Caco-2 μονής στοιβάδας, η πρεδνιζολόνη ανακτήθηκε σε ποσοστό 84% έως 106% της χορηγούμενης δόσης, ως νατριούχος φωσφορική πρεδνιζολόνη, τόσο στη μορφή Okrido πόσιμο διάλυμα όσο και στη μορφή του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, ήτοι διαλυτά δισκία πρεδνιζολόνης Sovereign. Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα βιοδιαθεσιμότητας της πρεδνιζολόνης.

Συνοπτικά, τα αποτελέσματα της μελέτης διαπερατότητας της πρεδνιζολόνης in vitro με τη χρήση του μοντέλου κυττάρων Caco-2 έδειξαν ότι η πρεδνιζολόνη επιδεικνύει υψηλή διαπερατότητα, χαρακτηριστικό των ουσιών της κατηγορίας I του βιοφαρμακευτικού συστήματος ταξινόμησης (BCS), καθώς επίσης ότι η διαπερατότητα της πρεδνιζολόνης δεν επηρεάζεται από το έκδοχο σόρβιτόλης που περιέχεται στο Okrido. Τα δεδομένα διαπερατότητας συνάδουν με τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα, τα οποία υποδεικνύουν ότι η πρεδνιζολόνη απορροφάται παθητικά ταχέως και σχεδόν πλήρως από την άνω γαστρεντερική οδό.

- Έκδοχα

Το έκδοχο σόρβιτόλη περιέχεται στο Okrido (500 mg/ml), όχι όμως και στο φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς και το Okrido είναι πόσιμα διαλύματα κατά τη στιγμή της χορήγησης, ισχύει η ακόλουθη διάταξη του Παραρτήματος II της Κατευθυντήριας γραμμής για τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev.1):

«Πόσιμα διαλύματα

Εάν το υπό δοκιμή προϊόν είναι υδατικό πόσιμο διάλυμα κατά τη στιγμή της χορήγησης και περιέχει δραστική ουσία στην ίδια συγκέντρωση με το εγκεκριμένο πόσιμο διάλυμα, οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας μπορούν να παραλειφθούν. Ωστόσο, εάν τα έκδοχα ενδέχεται να επηρεάσουν τη γαστρεντερική μετάβαση (π.χ. σόρβιτόλη, μαννιτόλη, κ.λπ.), την απορρόφηση (π.χ. επιφανειοδραστικά ή έκδοχα που ενδέχεται να επηρεάσουν τις πρωτεΐνες-μεταφορείς), την in vitro διαλυτότητα (π.χ. συνδιαλύτες) ή την in vitro σταθερότητα της δραστικής ουσίας, πρέπει να διενεργείται μελέτη βιοϊσοδυναμίας, εκτός εάν οι διαφορές στις ποσότητες των εν λόγω εκδόχων μπορούν να τεκμηριωθούν επαρκώς με αναφορές σε άλλα δεδομένα. Οι απαιτήσεις ομοιότητας των εκδόχων που ισχύουν για τα πόσιμα διαλύματα είναι ίδιες με αυτές που ισχύουν για την αίτηση παρέκκλισης από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας (βλ. Παράρτημα III, παράγραφος IV.2 Έκδοχα)».

Προς στήριξη της έλλειψης κλινικά συναφούς επίδρασης της σόρβιτόλης στην απορρόφηση της πρεδνιζολόνης ο ΚΑΚ υπέβαλε δημοσιευμένα κλινικά δεδομένα (Lucas-Bouwman 2001¹). Θρυμματισμένα δισκία πρεδνιζολόνης συγκρίθηκαν με το σιρόπι πρεδνιζολόνης (με σόρβιτόλη) σε παιδιά με οξύ άσθμα, λαμβάνοντας ως κλινικό τελικό σημείο τη δύσπνοια. Οι συντάκτες της μελέτης διαπίστωσαν ότι δεν υπήρχε καμία διαφορά στη βαθμολογία δύσπνοιας και απεφάνθησαν θεραπευτική ισοδυναμία, γεγονός που συνεπάγεται και βιοϊσοδυναμία.

Επίσης, προς στήριξη της κλινικής αποτελεσματικότητας του πόσιμου διαλύματος πρεδνιζολόνης που περιέχει σόρβιτόλη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν επείγουσα ιατρική φροντίδα λόγω κνίδωσης ή/και οιδήματος Quincke, ο ΚΑΚ υπέβαλε την περίληψη μιας μελέτης παρατήρησης (Staubach 2010²). Η αποτελεσματικότητα μετρήθηκε από ασθενείς και γιατρούς με την αξιολόγηση της υποχώρησης των συμπτωμάτων, της ασφάλειας και της ανεκτικότητας. Η ταχεία υποχώρηση των

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

συμπτωμάτων ήταν συγκρίσιμη με αυτήν της ενδοφλέβιας χορήγησης πρεδνιζολόνης, ενώ παράλληλα αποδείχθηκε η ασφάλεια και η ανεκτικότητα.

Από τις δηλώσεις επιστημονικών εμπειρογνομόνων που προσκόμισε ο ΚΑΚ προκύπτει ότι η πρεδνιζολόνη απορροφάται παθητικά ταχέως και σχεδόν πλήρως από την άνω γαστρεντερική οδό (στομάχι, δωδεκαδάκτυλο και λεπτό έντερο) πριν φτάσει στο κόλον, όπου η σορβιτόλη σε επαρκώς υψηλές συγκεντρώσεις ενδέχεται να έχει οσμωτική υπακτική δράση.

Αναγνωρίζεται ότι λόγω της οσμωτικής της δράσης η σορβιτόλη μπορεί να αυξήσει τη γαστρεντερική κινητικότητα, μειώνοντας κατ'αυτόν τον τρόπο τη διάρκεια της γαστρεντερικής μετάβασης, η οποία με τη σειρά της μπορεί να μειώσει την απορρόφηση του φαρμάκου. Πράγματι, η μελέτη των Chen et al³ (2007)⁴ έδειξε ότι παρουσία σορβιτόλης οι C_{max} και AUC της ρανιτιδίνης (κατηγορία III του BCS, ουσία χαμηλής διαπερατότητας) μειώθηκαν σημαντικά ενώ μόνο η C_{max} της μετοπρολόλης (κατηγορία I του BCS, ουσία υψηλής διαπερατότητας) επηρεάστηκε με παρόμοιο τρόπο. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή διαλυτότητα και την ταχεία και σχεδόν πλήρη απορρόφηση κατά μήκος του λεπτού εντέρου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η ποσότητα της πρεδνιζολόνης που απορροφάται δεν επηρεάζεται σημαντικά από τον μειωμένο χρόνο διαμονής της χορηγούμενης δόσης σε οποιοδήποτε σημείο του εντέρου, ή από τον μειωμένο συνολικό χρόνο διαμονής στο έντερο.

Σύσταση

Τόσο το Okrido όσο και το προϊόν αναφοράς διαλύονται στο νερό πριν από τη χορήγηση και θεωρούνται πόσιμα διαλύματα υψηλής διαλυτότητας στο φυσιολογικό εύρος τιμών pH του γαστρεντερικού. Η διαλυτότητα και η διάλυση δεν θεωρούνται περιοριστικοί παράγοντες σε ό,τι αφορά την απορρόφηση *in vivo*.

Η διαπερατότητα έχει μελετηθεί *in vitro* με τη χρήση μοντέλου κυττάρων Caco-2 μονής στοιβάδας, τα δε αποτελέσματα έδειξαν ότι η πρεδνιζολόνη επιδεικνύει υψηλή διαπερατότητα, χαρακτηριστικό των ουσιών της κατηγορίας I του BCS, καθώς επίσης και ότι η διαπερατότητα της πρεδνιζολόνης δεν επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από το έκδοχο σορβιτόλη στο Okrido. Τα δεδομένα διαπερατότητας συνάδουν με αυτά της διαθέσιμης βιβλιογραφίας, σύμφωνα με την οποία η πρεδνιζολόνη απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως από την άνω γαστρεντερική οδό.

Σύμφωνα με το υποβληθέν μοντέλο κυττάρων Caco-2 μονής στοιβάδας *in-vitro* (μοντέλο δοκιμής διαπερατότητας), τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τις προφορικές εξηγήσεις που έδωσε ο ΚΑΚ στις 26 Ιουνίου 2013, η CHMP κρίνει ότι η παρέκκλιση από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας είναι αποδεκτή και, ως εκ τούτου, απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Okrido για τις αιτούμενες ενδείξεις είναι θετική.

Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την κοινοποίηση παραπομπής που κίνησε το Ηνωμένο Βασίλειο δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για τη διευθέτηση των δυνητικών σοβαρών κινδύνων για τη δημόσια υγεία σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Okrido 6 mg/ml πόσιμο διάλυμα.
- Η επιτροπή έκρινε ότι η αίτηση για παρέκκλιση από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας που υποβλήθηκε αντί της *in vivo* μελέτης βιοδιαθεσιμότητας για το Okrido ήταν αποδεκτή, καθώς:

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.

- Το Okrido και το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς διαλύονται στο νερό πριν από τη χορήγηση και θεωρούνται πόσιμα διαλύματα υψηλής διαλυτότητας στο φυσιολογικό εύρος τιμών pH του γαστρεντερικού. Ως εκ τούτου, η διαλυτότητα ή/και η διάλυση δεν θεωρούνται περιοριστικοί παράγοντες σε ό,τι αφορά την απορρόφηση *in vivo*.
- Η πρεδνιζολόνη (ως νατριούχος φωσφορική) επιδεικνύει υψηλή διαπερατότητα, σύμφωνα με το μοντέλο διαπερατότητας κυττάρων Caco-2 *in vitro*, η δε διαπερατότητα του Okrido δεν επηρεάζεται από το έκδοχο σορβιτόλη.
- Η πρεδνιζολόνη απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως από την άνω γαστρεντερική οδό.
- Η επιτροπή εξέτασε επίσης τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποβλήθηκαν, τα οποία έδειξαν ότι η σορβιτόλη στα πόσιμα διαλύματα πρεδνιζολόνης δεν επιφέρει κλινικά σημαντική επίδραση σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, παρότι αναγνώρισε ότι η συγκεκριμένη βιβλιογραφία δεν ήταν αρκετά συναφής προς το ζήτημα της παρέκκλισης από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας.
- Συνεπώς, η επιτροπή απεφάνθη ότι δικαιολογείται η παρέκκλιση από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Okrido για τις αιτούμενες ενδείξεις είναι θετική,

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης συμφωνούν με τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της ομάδας συντονισμού και αναφέρονται στο Παράρτημα III της παρούσας γνώμης.