

ANEXO II
***CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DEL DICTAMEN
FAVORABLE***

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Okrido y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

Okrido es una solución oral que contiene 6 mg/ml de prednisolona glucocorticoide como el fosfato sódico de prednisolona (PSP). Las indicaciones propuestas para Okrido solución oral 6 mg/ml incluyen una gran variedad de afecciones en las que se requiere un tratamiento sintomático antiinflamatorio o inmunosupresor. Las indicaciones y la posología se corresponden con las del medicamento de referencia mencionado, Prednisolona Sovereign comprimidos (comprimido soluble de 5 mg).

Uno de los excipientes principales de Okrido es el sorbitol, que está incluido como edulcorante y está presente en una concentración de 500 mg/ml (la cantidad total de la dosis máxima es de 8,3g) en el medicamento. Sorbitol es un alcohol de azúcar no absorbible que se utiliza en las fórmulas «sin azúcar» ya que no se cristaliza en la abertura y el tapón del frasco. El medicamento de referencia mencionado, Prednisolona Sovereign comprimidos (comprimido soluble de 5 mg), no contiene sorbitol y se recomienda diluirlo en agua en el momento de la administración.

La solicitud de autorización de comercialización (MAA) de reconocimiento mutuo de Okrido se presentó en el Reino Unido como un medicamento genérico en el marco del artículo 10, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE, y el Reino Unido concedió la autorización de comercialización basándose en una bioexención. Sin embargo, durante el procedimiento de reconocimiento mutuo (MRP) los Estados miembros de Alemania y los Países Bajos consideraron que la petición de una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) no se había justificado adecuadamente y que, sobre esa base, Okrido podría suponer un riesgo potencial grave para la salud pública. Durante el procedimiento de arbitraje posterior del Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados-Medicamentos Humanos (CMD-h, por sus siglas en inglés) no se llegó a un consenso, ya que los Países Bajos mantuvieron su objeción. El CMDh remitió, por tanto, la cuestión al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) a través de un procedimiento de arbitraje del artículo 29, apartado 4.

Se evaluaron los datos presentados por parte del titular de la autorización de comercialización (TAC) en apoyo de esta solicitud y a continuación se muestra un resumen:

- Solubilidad y disolución

La sustancia activa de Okrido, fosfato sódico de prednisolona, es «fácilmente soluble en agua» (según Ph Eur). Según la Guía sobre la investigación de bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1) del CHMP, una sustancia farmacológica se considera muy soluble si la dosis más alta administrada como fórmula de liberación inmediata se disuelve completamente en 250 ml de tampón dentro del intervalo de pH 1 – 6,8 a 37±1 °C. En Okrido, esto equivale a 0,536 mg/ml de fosfato de prednisolona. El TAC ha proporcionado datos de solubilidad que muestran que el fosfato sódico de prednisolona (PSP) se disuelve completamente en agua en una concentración de ~ 8,9 mg/ml y que la prednisolona permanece en la solución en un intervalo de pH de 1 a 8.

La solubilidad o disolución no se considera, por tanto, un factor limitativo en términos de absorción *in vivo*.

- Permeabilidad o absorción

El solicitante ha presentado los resultados de una investigación *in vitro* sobre la permeabilidad de la prednisolona usando una metodología validada que incluía el modelo de monocapas celulares Caco-2.

Los resultados indican que la permeabilidad de la prednisolona es alta si se aplica directamente, como Okrido o los comprimidos solubles de prednisolona. Después del transporte a través de la monocapa celular Caco-2, la prednisolona se recuperó en un rango del 84 % al 106 % de la dosis aplicada, ya fuera como fosfato sódico de prednisolona, Okrido solución oral o el medicamento de referencia Prednisolona Sovereign soluble comprimidos. Todo ello de conformidad con los datos bibliográficos sobre biodisponibilidad de la prednisolona.

En resumen, los resultados de la investigación *in vitro* sobre la permeabilidad de la prednisolona usando el modelo celular Caco-2 revelaron que la prednisolona muestra una gran permeabilidad, característica de las sustancias de clase I del SCB, y que además la permeabilidad de la prednisolona no se ve afectada por el excipiente sorbitol en Okrido. Los datos de permeabilidad reflejan los datos bibliográficos disponibles, lo que indica que la prednisolona se absorbe rápidamente y casi en su totalidad de manera pasiva desde el tracto gastrointestinal superior.

- Excipientes

El excipiente sorbitol está disponible en Okrido (500 mg/ml) y no en el medicamento de referencia.

Si se tiene en cuenta que el medicamento de referencia y Okrido son soluciones orales en el momento de la administración, se aplica la siguiente disposición del Apéndice II de la Guía sobre la investigación de la bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev.1):

«Soluciones orales

Si el medicamento de prueba es una solución oral acuosa en el momento de la administración y contiene un principio activo en la misma concentración que una solución oral validada, los estudios de bioequivalencia pueden suprimirse. Sin embargo, en caso de que los excipientes afecten al tránsito gastrointestinal (como sorbitol, manitol, etc.), a la absorción (como los surfactantes o excipientes que pueden afectar a las proteínas de transporte), a la solubilidad in vivo (como los cosolventes) o a la estabilidad in vivo del principio activo, se deberá realizar un estudio de bioequivalencia, a no ser que las diferencias en las cantidades de estos excipientes puedan justificarse adecuadamente haciendo referencia a otros datos. El mismo requisito de similitud en los excipientes se aplica a las soluciones orales como las bioexenciones (véase el Apéndice III, apartado IV.2 Excipientes)».

El TAC ha presentado datos clínicos publicados (Lucas-Bouwmann 2001¹) para apoyar la falta de un efecto clínico relevante de sorbitol en la absorción de la prednisolona. Se compararon comprimidos de prednisolona triturados con el jarabe de prednisolona (con sorbitol) en niños

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.

con asma aguda, usando la disnea como punto final clínico. Los autores del estudio descubrieron que no existía ninguna diferencia en los resultados de disnea y llegaron a la conclusión de que había una equivalencia terapéutica que implicaba también una bioequivalencia.

El TAC ha entregado, asimismo, el resumen de un estudio observacional (Staubach 2010²) para demostrar que la prednisolona solución oral con sorbitol resultó eficaz clínicamente en pacientes que necesitaban atención urgente y que presentaban urticaria o edema de Quincke. Los pacientes y el médico midieron la eficacia clasificando la resolución de los síntomas así como la seguridad y la tolerabilidad. La resolución rápida de los síntomas era similar a la terapia intravenosa con prednisolona y se demostró su seguridad y tolerabilidad.

Las declaraciones de expertos científicos proporcionadas por el TAC sugieren que la prednisolona se absorbe rápidamente y casi en su totalidad de manera pasiva desde el tracto gastrointestinal superior (estómago, duodeno e intestino delgado) antes de llegar al colon, donde el sorbitol en concentración suficientemente alta puede producir algún efecto laxante osmótico.

Se ha reconocido que sorbitol puede aumentar la motilidad gastrointestinal como consecuencia de su efecto osmótico, reduciendo de ese modo la duración del tránsito gastrointestinal, lo que a su vez puede reducir la absorción de medicamentos. Efectivamente, Chen et al³ (2007)⁴ demostraron que, en la presencia de sorbitol, la cantidad máxima (Cmax) y el área bajo la curva (ABC) de la ranitidina (sustancia de poca permeabilidad, clase III del SCB) se redujeron considerablemente mientras que solo se vio afectada de forma similar la cantidad máxima de metoprolol (sustancia de gran permeabilidad, clase I del BCS). Sin embargo y teniendo en cuenta la alta solubilidad y la absorción rápida y casi total por todo el intestino delgado, el CHMP opinó que la cantidad de prednisolona absorbida no se vería afectada de manera significativa por la reducción del tiempo de permanencia de la dosis administrada en cualquier parte del intestino o por la disminución del tiempo total de permanencia en el intestino.

Recomendación

Tanto Okrido como el medicamento de referencia se disuelven en agua antes de su administración y se consideran soluciones orales que muestran una alta solubilidad en todo el rango de pH fisiológico y gastrointestinal. La solubilidad y la disolución no se consideran un factor limitativo en términos de absorción *in vivo*.

Se ha investigado la permeabilidad usando el modelo de monocapas celulares Caco-2 y los resultados indicaron que la prednisolona muestra una gran permeabilidad característica de las sustancias de clase I del BCS, y que además la permeabilidad de la prednisolona no se ve afectada significativamente por el excipiente sorbitol en Okrido. Los datos de permeabilidad reflejan los datos bibliográficos disponibles que indican que la prednisolona se absorbe rápidamente y casi en su totalidad a través del tracto gastrointestinal superior.

Basándose en el modelo de monocapas celulares Caco-2 *in vitro* (modelo de ensayo de la permeabilidad), la literatura publicada y la exposición oral del TAC el 26 de junio de 2013, el

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.

CHMP considera que la bioexención es aceptable y, por tanto, concluyó que la relación riesgo/beneficio de Okrido es favorable en las indicaciones aplicadas.

Motivos del dictamen favorable

Considerando que:

- El Comité consideró la notificación del procedimiento de arbitraje iniciado por el Reino Unido en el marco del artículo 29, apartado 4 de la Directiva 2001/83/CE;
- El Comité revisó todos los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización para tratar los riesgos potenciales graves para la salud pública con respecto a la eficacia y la seguridad de Okrido solución oral 6mg/ml.
- El Comité consideró que la bioexención aplicada en lugar de un estudio sobre la biodisponibilidad *in vivo* de Okrido era aceptable por lo siguiente:
 - Tanto Okrido como el medicamento de referencia se disuelven en agua antes de su administración y se consideran soluciones orales, lo que muestra una alta solubilidad en todo el rango de pH fisiológico y gastrointestinal. La solubilidad o disolución no se considera, por tanto, un factor limitativo en términos de absorción *in vivo*.
 - La prednisolona (como el fosfato sódico) muestra una gran permeabilidad como lo determina el modelo de permeabilidad celular Caco-2 *in vitro*, y la permeabilidad de Okrido no se ve afectada por el excipiente sorbitol.
 - La prednisolona se absorbe rápidamente y casi en su totalidad en el tracto gastrointestinal superior.
- El Comité también señaló los datos bibliográficos presentados, que demostraban que sorbitol en soluciones orales de prednisolona no produciría un efecto clínicamente relevante en términos de eficacia y seguridad, aunque reconoció que esta literatura era menos relevante para la consideración de la bioexención.
- El Comité, por tanto, concluyó que la bioexención estaba justificada y que la relación riesgo/beneficio de Okrido es favorable en las indicaciones aplicadas.

El CHMP ha recomendado que se concedan las autorizaciones de comercialización para las cuales el resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto siguen siendo las versiones finales propuestas durante el procedimiento del Grupo de coordinación, tal como se indica en el Anexo III de este dictamen.