

II LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA POSITIIVSE ARVAMUSE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Okrido ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Okrido on suukaudne lahus, mis sisaldab 6 mg/ml glükokortikoidi prednisolooni prednisoloonnaatriumfosfaadi kujul. Okrido 6 mg/ml suukaudse lahuse taotletud näidustused hõlmavad mitmeid erinevaid haigusseisundeid, mis nõuavad sümptomaatilist põletikuvastast/immunosupressiivset ravi. Need näidustused ja ravimi annustamine on samad mis viidatud võrdlusravimil Prednisolone Tablets Sovereign (5 mg lahustuv tablett).

Okrido üks põhiline abiaine on sorbitool, mida lisatakse magustajana ja mille kontsentratsioon ravimis on 500 mg/ml (üldkogus suurimas annuses on 8,3 g). Sorbitool on mitteabsorbeeruv suhkrualkohol, mida kasutatakse „suhkruvabades” preparaatides, sest see ei kristalliseeru pudelisuu ega korgi ümber. Viidatud võrdlusravim Prednisolone Tablets Sovereign (5 mg lahustuv tablett) ei sisalda sorbitooli ja see soovitatakse manustamiseks vees lahustada.

Okrido kui geneerilise ravimi müügiloo taotlus esitati vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu Ühendkuningriigis vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõikele 1 ja Ühendkuningriik andis bioekvivalentsuse uuringu nõudest loobumise alusel ravimi müügiloo. Vastastikuse tunnustamise menetluse käigus avaldasid liikmesriigid Saksamaa ja Madalmaad siiski arvamust, et bioravimite klassifitseerimissüsteemil (BCS) põhinev bioekvivalentsuse uuringu nõudest loobumine ei olnud piisavalt põhjendatud ja seetõttu võib Okridoga kaasneda oluline risk rahvatervisele. Sellele järgnenud inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma esildismenetluse käigus ei saavutatud üksmeelt, sest Madalmaad jäid oma vastuväite juurde. Seetõttu edastas kooskõlastusrühm küsimuse vastavalt artikli 29 lõike 4 kohasele esildismenetlusele arutamiseks inimravimite komiteele.

Müügiloo hoidja poolt taotluse toetuseks esitatud andmed vaadati läbi ja on allpool kokku võetud.

- Lahustuvus ja lahustumine

Okrido toimeaine prednisoloonnaatriumfosfaat on „vees vabalt lahustuv” (Ph Eur). Vastavalt inimravimite komitee bioekvivalentsuse uurimise suunisele (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) peetakse raviainet hästi lahustuvaks, kui toimeainet kiiresti vabastaval kujul manustatav suurim üksikannus lahustub temperatuuril 37 ± 1 °C täielikult 250 ml puhvis, mille pH on vahemikus 1–6,8. Okridos sisalduva prednisoloonfosfaadi korral tähendab see kontsentratsiooni 0,536 mg/ml. Müügiloo hoidja on esitanud lahustuvusandmed, millest nähtub, et prednisoloonnaatriumfosfaat lahustub vees täielikult kontsentratsioonil ~8,9 mg/ml ja jääb lahustunuks pH vahemikus 1–8.

Seetõttu ei peeta lahustuvust ja/või lahustumist *in vivo* absorbeerumist piiravaks teguriks.

- Läbivus/absorbeerumine

Taotleja on esitanud ühe *in vitro* uuringu tulemused prednisolooni läbivuse kohta, kasutades ühekihilise Caco-2 rakukultuuri mudelil põhinevat valideeritud meetodit.

Tulemused näitavad, et prednisolooni läbivus on suur sõltumata sellest, kas seda kasutatakse iseseisvalt, Okrido koosseisus või lahustuvate prednisoloonitablettidena. Ühekihilise Caco-2 rakukultuuri läbimise järgselt saadi kätte 84–106% algselt lisatud prednisoloonist, mida oli annustatud prednisoloonnaatriumfosfaadi, Okrido suukaudse lahuse või võrdlusravimi Prednisolone Sovereign lahustuvate tablettide kujul. See on kooskõlas prednisolooni biosaadavust käsitleva kirjanduse andmetega.

Kokkuvõttes näitasid Caco-2 rakukultuuri mudelil põhinevate prednisolooni läbivuse *in vitro* uuringute tulemused, et prednisoloon on BCSi I klassi ainetele omaselt suure läbivusega ja et Okridos sisalduv abiaine sorbitool ei mõjuta prednisolooni läbivust. Läbivusandmed on kooskõlas kättesaadavate kirjandusandmetega, mis kinnitavad, et prednisolooni passiivne absorbeerumine toimub kiiresti ja peaaegu täielikult seedekulglä ülaosas.

- Abiained

Abiaine sorbitool esineb Okridos (500 mg/ml), kuid ei esine võrdlusravimis. Et võrdlusravimit ja Okridot manustatakse suukaudse lahuse, kohaldatakse bioekvivalentsuse uurimise suunise (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) II lisa järgmist sätet:

„Suukaudsed lahused

Kui testitavat toodet manustatakse suukaudse vesilahuse ja see sisaldab toimeainet samas kontsentratsioonis kui juba heaks kiidetud suukaudne lahus, võib bioekvivalentsuse uuringu ära jätta. Ent kui abiained võivad mõjutada toimeaine seedekulglä läbilikumist (nt sorbitool, mannitool jne), absorbeerumist (nt transportvalke mõjutada võivad surfaktandid või abiained), in vivo lahustuvust (nt kaaslahustid) või in vivo stabiilsust, tuleks teostada bioekvivalentsuse uuring, välja arvatud juhul, kui nende abiainete koguste erinevusi on võimalik piisavalt põhjendada muudele andmetele tuginedes. Suukaudsete lahuste korral kehtivad samad abiainete sarnasuse nõuded kui bioekvivalentsuse uuringust vabastamise korral (vt III lisa jaotis IV.2 „Abiained”).

Müügiloa hoidja esitas oma seisukoha toetuseks avaldatud kliinilised andmed (Lucas-Bouwman *et al.*, 2001¹), mis näitavad sorbitooli kliiniliselt olulise mõju puudumist prednisolooni absorbeerumisele. Võrreldi purustatud prednisoloonitablettide ja sorbitooli sisaldava prednisoloonisiirupi mõju akuutse astmaga lastel, kasutades kliinilise näitajana düspnoed. Uuringu autorid ei leidnud düspnoe astme osas mingeid erinevusi ja järeldasid, et ravimid on terapeutiliselt ekvivalentsed, mis viitab ka nende bioekvivalentsusele.

Müügiloa hoidja esitas ka ühe vaatlusuuringu teesid (Staubach, 2010²), mis kinnitavad sorbitooli sisaldava suukaudse prednisoloonilahuse kliinilist efektiivsust urtikaaria ja/või Quincke'i ödeemiga abi vajavatel kiirabipatsientidel. Efektiivsuse mõõtmisel lähtuti sellest, kuidas patsiendid ja arst hindasid sümptomite taandumist, ohutust ja talutavust. Sümptomite kiire taandumine oli võrreldav prednisolooni intravenoosel manustamisel saavutatavaga, samuti näidati ravi ohutust ja talutavust.

Müügiloa hoidja esitatud teaduslikud eksperdiarvamus viitavad sellele, et prednisolooni passiivne absorbeerumine toimub kiiresti ja peaaegu täielikult seedekulglä ülaosas (maos, duodeenumis ja peensooles) enne jõudmist käärsoolde, kus sorbitool võib piisavalt suures kontsentratsioonis avaldada teatavat osmootset lahtistavat toimet.

Tuleb mõnda, et sorbitool võib osmootse mõju tõttu suurendada gastrointestinaalset liikuvust, lühendades seeläbi seedekulglä läbimise aega, mis võib omakorda vähendada ravimi absorbeerumist. Chen *et al*³ (2007)⁴ on näidanud, et sorbitooli esinemisel on ranitidiini (BCSi III klassi väikese läbivusega aine) maksimaalne kontsentratsioon C_{max} ja kõveraalne pindala (AUC) oluliselt väiksemad, samal ajal kui metoprolooli (BCSi I klassi suure läbivusega aine) puhul avaldab see sarnast mõju üksnes C_{max} -le. Arvestades prednisolooni väga head lahustuvust ning kiiret ja peaaegu täielikku absorbeerumist kogu peensoole ulatuses, jõudis inimravimite komitee siiski

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.

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.

seisukohale, et manustatud ravimiannuse lühem viibimisaeg soolestiku mis tahes lõigus või lühem seedekulgla läbimise üldae ei mõjuta oluliselt prednisolooni absorbeerumise määra.

Soovitus

Nii Okrido kui ka võrdlusravim lahustatakse enne manustamist vees ja neid peetakse suukaudseteks lahusteks, mille lahustuvus on seedekulgla füsioloogilises pH-vahemikus väga hea. Lahustuvust ja lahustumist ei peeta *in vivo* absorbeerumist piiravaks teguriks.

Läbivuse uurimiseks kasutati ühekihilisel Caco-2 rakukultuuril põhinevat *in vitro* mudelit ning tulemused näitasid, et prednisoloon on BCSi I klassi ainetele omaselt suure läbivusega ja et Okrido abiaine sorbitool ei mõjuta oluliselt prednisolooni läbivust. Läbivusandmed on kooskõlas olemasolevate kirjandusandmetega, mis kinnitavad, et prednisolooni absorbeerumine toimub kiiresti ja peaaegu täielikult seedekulgla ülaosas.

Esitatud ühekihilisel Caco-2 rakukultuuril põhineva *in vitro* mudeli (läbivuskatse mudeli) andmetest, avaldatud kirjandusest ja 26. juunil 2013 müügiloa hoidja antud suulistest selgitustest lähtudes leiab inimravimite komitee, et bioekvivalentsuse uuringust vabastamise taotlus on vastuvõetav, ja on seetõttu järeldusel, et Okrido kasulikkuse ja riski suhe on taotletud näidustuste puhul positiivne.

Positiivse arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas Ühendkuningriigi algatatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast esildist;
- komitee vaatas läbi kõik müügiloa hoidja esitatud andmed, et hinnata Okrido 6 mg/ml suukaudse lahuse efektiivsuse ja ohutusega seotud võimalikku olulist riski rahvatervisele;
- komitee leidis, et *in vivo* biosaadavuse uuringu teostamise asemel Okridole taotletud vabastus bioekvivalentsuse uuringust on vastuvõetav, sest:
 - nii Okrido kui ka võrdlusravim lahustatakse enne manustamist vees ja neid peetakse suukaudseteks lahusteks, mille lahustuvus on seedekulgla füsioloogilises pH-vahemikus väga hea. Seetõttu ei peeta lahustuvust ja/või lahustumist *in vivo* absorbeerumist piiravaks teguriks;
 - prednisoloon (naatriumfosfaadina) on suure läbivusega, nagu näitab Caco-2 rakukultuuril põhinev *in vitro* mudel, ja abiaine sorbitool ei mõjuta Okrido läbivust;
 - prednisolooni absorbeerumine toimub kiiresti ja peaaegu täielikult seedekulgla ülaosas;
- komitee vaatas läbi ka esitatud kirjandusandmed, mis näitasid, et sorbitool ei avalda prednisolooni suukaudsetes lahustes kliiniliselt olulist mõju efektiivsusele ja ohutusele, ehkki leiti, et need andmed ei ole bioekvivalentsuse uuringust vabastamise arutamisel eriti asjakohased;
- komitee jõudis seetõttu järeldusele, et bioekvivalentsuse uuringust vabastamine on põhjendatud ning Okrido kasulikkuse ja riski suhe on taotletud näidustustel positiivne,

soovib inimravimite komitee anda müügiloa. Koordineerimisrühma menetluses kokkulepitud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe lõplikud versioonid on esitatud III lisas.