

DODATAK II.

ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA POZITIVNO MIŠLJENJE

Znanstveni zaključci

Opći sažetak znanstvenog vrednovanja lijeka Okrido i povezanih imena (pogledajte Prilog I.)

Okrido je oralna otopina koja sadržava 6 mg/ml glukokortikoida prednisolona kao prednisolon natrijev fosfat (eng. prednisolone sodium phosphate, PSP). Predložene indikacije za oralnu otopinu Okrido od 6 mg/ml obuhvaćaju široki raspon stanja kod kojih je neophodna simptomatična protuupalna/imunosupresivna terapija. Indikacije i pozologija u skladu su s indikacijama i pozologijom citiranog referentnog medicinskog proizvoda, tableta prednisolona Sovereign (tableta za oralnu otopinu od 5 mg).

Jedna od ključnih pomoćnih tvari u Okridu je sorbitol, koji se dodaje kao zaslađivač te je u ovom medicinskom proizvodu prisutan u koncentraciji od 500 mg/ml (ukupna količina pri najvišoj dozi iznosi 8,3 g). Sorbitol je šećerni alkohol koji se ne može apsorbirati i upotrebljava se u formulacijama „bez šećera“ jer se ne kristalizira oko otvora i zatvarača boce. Citirani referentni medicinski proizvod, tablete prednisolona Sovereign (tableta za oralnu otopinu od 5 mg), ne sadržava sorbitol i prema preporuci otapa se u vodi u trenutku primjene.

Međusobno priznati zahtjev za stavljanje medicinskog proizvoda u promet (eng. Marketing Authorisation Application, MAA) za Okrido kao generički medicinski proizvod u skladu s člankom 10. stavak 1. Direktive 2001/83/EZ podnesen je u UK-u, a UK je dao odobrenje za stavljanje lijeka u promet na temelju izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije. No, tijekom postupka međusobnog priznavanja (eng. Mutual Recognition Procedure, MRP), države članice Njemačka i Nizozemska smatrale su da zahtjev za izostavljanje ispitivanja bioekvivalencije na temelju Biofarmaceutskog klasifikacijskog sustava (eng. Biopharmaceutical Classification System, BSC) nije bio u dovoljnoj mjeri opravdan te da bi na temelju toga Okrido mogao predstavljati mogući ozbiljan rizik za javno zdravlje. Tijekom postupka upućivanja koji je pokrenula Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (eng. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, CMDh) nije postignut konsenzus jer je Nizozemska ostala pri svojoj primjedbi. Zbog toga je CMDh predmet uputio Povjerenstvu za humane lijekove (eng. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) u okviru postupka upućivanja u skladu s člankom 29. stavak 4.

Podaci koje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (eng. Marketing Authorisation Holder, MAH) dostavio uz zahtjev ocijenjeni su i sažetak ocjene slijedi u nastavku:

- **Topivost i rastvorivost**

Aktivni sastojak lijeka Okrido, prednisolon natrijev fosfat, „slobodno je topiv u vodi“ (Ph Eur). U skladu sa Smjernicama CHMP-a o ispitivanju bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1) tvar lijeka smatra se visoko topivom ako se najviša pojedinačna doza primijenjena kao neposredna formulacija potpuno rastvori u otopini od 250 ml unutar pH raspona od 1 do 6,8 pri 37 ± 1 °C. Za Okrido to je jednako količini od 0,536 mg/ml za prednisolon fosfat. MAH je dostavio podatke o topivosti koji pokazuju da se prednisolon natrijev fosfat (PSP) potpuno rastvara u vodi pri koncentraciji od ~ 8,9 mg/ml te da prednisolon ostaje u otopini u pH rasponu od 1 do 8.

Topivost i/ili rastvorivost stoga se ne smatraju ograničavajućim čimbenikom u smislu *in vivo* apsorpcije.

- **Propusnost/apsorpcija**

Podnositelj zahtjeva dostavio je rezultate *in vitro* ispitivanja propusnosti prednisolona s pomoću potvrđene metodologije koja uključuje Caco-2 monoslojni stanični model.

Rezultati pokazuju da prednisolon ima visoku propusnost, i pri izravnoj primjeni kao Okrido i kao prednisolone tablete za oralnu otopinu. Nakon prijenosa kroz Caco-2 stanični monosloj prednisolon je bio obnovljen u rasponu od 84% do 106% primijenjene doze, i kao prednisolon natrijev fosfat, oralna otopina Okrido ili referentni medicinski proizvod, tableta prednisolona za oralnu otopinu Sovereign. To je u skladu s podacima o prednisolonu iz literature o biodostupnosti.

Sažeto, rezultati *in vitro* ispitivanja propusnosti prednisolona s pomoću Caco-2 staničnog modela pokazuju da prednisolon ima visoku propusnost, svojstvo tvari klase I po BSC-u, te da propusnost prednisolona nije pod utjecajem sorbitola kao pomoćne tvari u lijeku Okrido. Podaci o propusnosti odražavaju podatke iz dostupne literature, koji pokazuju da se prednisolon brzo i gotovo potpuno apsorbira pasivno u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta.

▪ Pomoćne tvari

Sorbitol je kao pomoćna tvar dostupan u lijeku Okrido (500 mg/ml), a nije dostupan u referentnom medicinskom proizvodu. Uzevši u obzir da su referentni medicinski proizvod i Okrido u trenutku primjene oralne otopine, primjenjuje se sljedeća odredba Dodatka II. Smjernica o ispitivanju bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev.1):

„Oralne otopine

Ako je ispitivani proizvod u trenutku primjene vodena oralna otopina te ako sadržava aktivnu tvar u jednakoj koncentraciji kao odobrena oralna otopina, ispitivanje bioekvivalencije može se izostaviti. No, ako pomoćne tvari mogu utjecati na prolaz kroz gastrointestinalni trakt (primjerice sorbitol, manitol itd.), apsorpciju (primjerice surfaktanti ili pomoćne tvari koje mogu utjecati na prijenos bjelančevina), in vivo topivost (primjerice kootapala) ili in vivo stabilnost aktivne tvari, studiju bioekvivalencije treba provesti, osim ako je razlike u količinama tih pomoćnih tvari moguće opravdati u dovoljnoj mjeri upućivanjem na druge podatke. Isti zahtjevi u pogledu sličnosti pomoćnih tvari vrijede za oralne otopine kao za izostavljanje ispitivanja bioekvivalencije (pogledajte Dodatak III., Odjeljak IV.2. Pomoćne tvari).“

MAH je dostavio objavljene kliničke podatke (Lucas-Bouwman 2001¹) kako bi se poduprlo nepostojanje klinički bitnog utjecaja sorbitola na apsorpciju prednisolona. Zgnječene tablete prednisolona uspoređene su sa sirupom prednisolona (sa sorbitolom) pri primjeni u djece s akutnom astmom, pri čemu je dispneja upotrijebljena kao klinička krajnja točka. Autori studije utvrdili su da nema razlike u rezultatima u odnosu na dispneju i zaključili su da postoji terapijska ekvivalencija, koja također podrazumijeva bioekvivalenciju.

MAH je također dostavio sažetak opservacijske studije (Staubach 2010²) kako bi se poduprla klinička djelotvornost oralne otopine prednisolona u pacijenata kojima je pružena hitna skrb zbog koprivnjače i/ili Quinckeova edema. Djelotvornost su mjerili pacijenti i liječnici ocjenjujući rješavanje simptoma te sigurnost i podnošljivost. Brzo rješavanje simptoma bilo je usporedivo s i.v. terapijom prednisolonom, a pokazana je sigurnost i podnošljivost.

Izjave znanstvenih stručnjaka koje je MAH dostavio ukazuju na to da se prednisolon brzo i gotovo potpuno apsorbira pasivno u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta (želudac, dvanaesnik i tanka crijeva) prije nego što dođe u debelo crijevo, gdje sorbitol u dovoljno visokoj koncentraciji može imati osmotski laksativni učinak.

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

Potvrđeno je da sorbitol svojim osmotskim učinkom može povećati gastrointestinalni motilitet, čime se skraćuje vrijeme prolaza kroz gastrointestinalni trakt, a to može dovesti do smanjenja apsorpcije lijeka. Doista Chen i dr.³ (2007)⁴ pokazali su da su u prisutnosti sorbitola C_{max} i AUC ranitidina (tvar niske propusnosti klase III po BCS-u) znatno umanjeni, dok je sličan utjecaj primijećen samo kod C_{max} metoprolola (tvar visoke propusnosti klase I po BCS-u). Međutim, uzevši u obzir visoku topivost i brzu te gotovo potpunu apsorpciju duž čitavog tankog crijeva, CHMP je smatrao da na apsorbiranu količinu prednisolona neće znatno utjecati skraćeno vrijeme zadržavanja primijenjene doze u bilo kojem segmentu crijeva, ili ukupno skraćeno intestinalno vrijeme zadržavanja.

Preporuka

I Okrido i referentni proizvod rastvaraju se u vodi prije primjene te se smatraju oralnim otopinama, koje pokazuju visoku topivost u gastrointestinalnom fiziološkom pH rasponu. Topivost i rastvorivost ne smatraju se ograničavajućim čimbenikom u smislu *in vivo* apsorpcije.

Propusnost je ispitana s pomoću *in vitro* Caco-2 monoslojnog staničnog modela i rezultati su pokazali da prednisolon ima svojstvo visoke propusnosti tvari klase I po BCS-u te da propusnost prednisolona nije pod znatnim utjecajem sorbitola kao pomoćne tvari u lijeku Okrido. Podaci o propusnosti odražavaju podatke iz dostupne literature, koji pokazuju da se prednisolon brzo i gotovo potpuno apsorbira u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta.

Na temelju podnesenog *in-vitro* Caco-2 monoslojnog staničnog modela (model ispitivanja propusnosti), objavljene literature i usmenog objašnjenja MAH-a 26. lipnja 2013., CHMP smatra da je izostavljanje ispitivanja bioekvivalencije prihvatljivo te je zaključio da je omjer prednosti i rizika za Okrido u primjenjenim indikacijama povoljan.

Razlozi za pozitivno mišljenje

Budući da,

- Povjerenstvo je razmotrilo obavijest o upućivanju koje je pokrenulo Ujedinjeno Kraljevstvo prema članku 29. stavak 4. Direktive 2001/83/EZ;
- Povjerenstvo je pregledalo sve podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet kako bi se uzeo u obzir mogući ozbiljni rizik za javno zdravlje u odnosu na djelotvornost i sigurnost oralne otopine Okrido od 6 mg/ml.
- Povjerenstvo je zauzelo stajalište da je izostavljanje ispitivanja bioekvivalencije koje je primijenjeno umjesto *in vivo* studije o biodostupnosti za Okrido bilo prihvatljivo jer:
 - I Okrido i referentni proizvod rastvaraju se u vodi prije primjene te se smatraju oralnim otopinama, koje pokazuju visoku topivost u gastrointestinalnom fiziološkom pH rasponu. Stoga se topivost i/ili rastvorivost ne smatraju ograničavajućim čimbenikom u smislu *in vivo* apsorpcije.
 - Prednisolon (kao natrijev fosfat) ima visoku propusnost kao što je utvrđeno *in vitro* Caco-2 staničnim modelom propusnosti, a propusnost lijeka Okrido nije pod utjecajem sorbitola kao pomoćne tvari.
 - Prednisolon se brzo i gotovo potpuno apsorbira u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta.

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.

- Povjerenstvo je također razmotrilo dostavljene podatke iz literature, koji su pokazali da sorbitol u oralnim otopinama prednisolona ne bi klinički bitno utjecao na djelotvornost i sigurnost, iako se priznaje da je ova literatura manje mjerodavna za razmatranje izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije.
- Povjerenstvo je stoga zaključilo da je izostavljanje ispitivanja bioekvivalencije opravdano i da je omjer prednosti i rizika za Okrido u primijenjenim indikacijama povoljan,

CHMP je preporučio davanje odobrenja za stavljanje u promet, uz sažetak svojstava proizvoda, označivanje i upute o lijeku koji ostaju kao kod zadnje verzije utvrđene tijekom postupka Skupine za koordinaciju, kao što je spomenuto u Prilogu III. ovog mišljenja.