

II. MELLÉKLET

***TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK, VALAMINT A POZITÍV VÉLEMÉNY
INDOKOLÁSA***

Tudományos következtetések

Az Okrido és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

Az Okrido belsőleges oldat, amely 6 mg/ml prednizolon nevű glükokortikoidot tartalmaz prednizolon nátrium-foszfát formájában. Az Okrido 6 mg/ml belsőleges oldat ajánlott javallatai között számos olyan betegség szerepel, amelyeknél tüneti gyulladáscsökkentő kezelés vagy immunszuppresszív terápia szükséges. A javallatok és az adagolás megegyezik a hivatkozott referencia-gyógyszer Prednisolone Tablets Sovereign (5 mg-os oldódó tabletta) javallataival és adagolásával.

Az Okrido egyik lényeges segédanyaga a szorbit, amelyet édesítőszerként 500 mg/ml koncentrációban alkalmaznak a gyógyszerben (a teljes mennyiség a legnagyobb adagban 8,3 g). A szorbit nem felszívódó cukoralkohol, amelyet az ún. cukormentes formuláláskor alkalmaznak, mert nem kristályosodik ki az üveg szája és a kupak körül. A hivatkozott Prednisolone Tablets Sovereign (5 mg-os oldódó tabletta) referencia-gyógyszer nem tartalmaz szorbitot, és azt az alkalmazás előtt vízben ajánlott feloldani.

Az Okrido kölcsönös elismerés szerinti forgalomba hozatali engedély iránti kérelmét generikus készítményre nyújtották be az Egyesült Királyságban a 2001/83/EK irányelv 10(1) cikkének megfelelően, és a forgalomba hozatali engedélyt az Egyesült Királyság a kioldódási adatok (a bioekvivalencia vizsgálatok helyettesíthetőségének elfogadása) alapján megadta. A kölcsönös elismerési eljárás során azonban Németország és Hollandia azon az állásponton volt, hogy a bioekvivalencia vizsgálatok helyettesíthetőségének biofarmáciai rendszer-alapú elfogadását nem támasztották alá megfelelően, és így az Okrido súlyos közegészségügyi kockázatot hordozhat. Az ezt követő kölcsönös elismerési koordinációs betérjesztési eljárás során nem sikerült megállapodásra jutni, mert Hollandia fenntartotta kifogását. A koordinációs csoport (CMDh) az ügyet ezért a CHMP hatáskörébe utalta a betérjesztési eljárás 29(4) cikkének megfelelően.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a kérelmet alátámasztó adatokat, amelyek értékelésének összefoglalója itt olvasható:

- Oldhatóság és kioldódás

Az Okrido hatóanyaga, a prednizolon nátrium-foszfát „vízben korlátlanul oldódik” (Ph. Eur). A bioekvivalencia vizsgálatára vonatkozó CHMP iránymutatás (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1) szerint a gyógyszer hatóanyaga igen jól oldódónak tekinthető, ha az azonnali felszabadulás formá(k)ban adott legnagyobb egyszeri adag teljesen feloldódik 250 ml pufferben, 1 és 6,8 közötti pH-tartományban, 37 ± 1 °C hőmérsékleten. Az Okrido esetén ez 0,536 mg/ml prednizolon-foszfátnak felel meg. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott oldhatósági adatok szerint a prednizolon nátrium-foszfát vízben teljesen feloldódik hozzávetőleg 8,9 mg/ml koncentrációval, és a prednizolon oldott állapotban marad az 1-től 8-ig terjedő pH-tartományban.

Az oldhatóság vagy kioldódás ezért nem tekinthető korlátozó tényezőnek az *in vivo* felszívódás tekintetében.

- Permeabilitás/abszorpció

A kérelmező a prednizolon permeabilitására vonatkozóan a Caco-2 egyrétegű sejtmoddellel validált módszertan szerint végzett vizsgálatból származó *in vitro* adatokat nyújtott be.

Az eredmények azt mutatják, hogy a prednizolon permeabilitása nagy, akár közvetlenül alkalmazva, mint az Okrido esetében, akár oldódó prednizolon tabletta formájában. A Caco-2

egyrétegű sejtmembránon keresztüli transzportot követően a prednizolon visszanyerése az alkalmazott dózis 84%-106%-a között volt, a prednizolon nátrium-foszfát, az Okrido belsőleges oldat vagy a Prednisolone Sovereign oldódó tabletta referencia-gyógyszer esetén. Ez összhangban van a prednizolon biológiai hasznosulására vonatkozó irodalmi adatokkal.

Összefoglalva, a prednizolon permeabilitására vonatkozóan a Caco-2 sejtmodellel végzett in vitro vizsgálati adatok szerint a prednizolon nagyfokú permeabilitást mutat, ami a BCS I. osztályba tartozó hatóanyagokra jellemző, és a prednizolon permeabilitását nem befolyásolja az Okrido esetén alkalmazott szorbit segédanyag. A permeabilitási adatok az irodalmi adatokat tükrözik, amelyek azt mutatják, hogy a prednizolon gyorsan és szinte teljesen felszívódik passzívan a felső gasztrointesztinális traktusban.

▪ Segédanyagok

A szorbit segédanyagként az Okrido készítményben jelen van (500 mg/ml), de a referencia-gyógyszer nem tartalmazza. Tekintettel arra, hogy a referencia-gyógyszer és az Okrido az alkalmazáskor belsőleges oldatok, így a bioekvivalencia vizsgálatára vonatkozó CHMP iránymutatás (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1) II. mellékletének az alábbi előírását kell figyelembe venni:

Belsőleges oldatok

Ha a vizsgált készítményt belsőleges vizes oldatként alkalmazzák, és a hatóanyagot ugyanolyan koncentrációban tartalmazza, mint a már törzskönyvezett belsőleges oldat, a bioekvivalencia vizsgálatától el lehet tekinteni. Ha azonban a segédanyagok befolyásolhatják a gasztrointesztinális traktuson való áthaladást (pl. a szorbit, mannit stb.), a felszívódást (pl. felületaktív anyagok vagy segédanyagok, amelyek befolyásolják a transzport-fehérjéket), az in vivo oldhatóságot (pl. koszolvensek) vagy a hatóanyag in vivo stabilitását, bioekvivalencia-vizsgálatot kell végezni, kivéve, ha az érintett segédanyagok mennyiségi különbségei megfelelően megindokolhatók más adatokra való hivatkozással. A belsőleges oldatokban alkalmazott segédanyagok hasonlóságára ugyanazok a követelmények vonatkoznak, mint a bioekvivalencia-vizsgálatok helyettesíthetőségének elfogadására (lásd III. melléklet, IV.2. fejezet: Segédanyagok).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a közzétett klinikai adatokat (Lucas-Bouwmann 2001¹), annak alátámasztására, hogy a szorbitnak nincs klinikailag értelmezhető hatása a prednizolon felszívódására. A szétzúzott prednizolon tablettákat (szorbitot tartalmazó) prednizolon sziruphoz hasonlították akut asztmás gyerekeknél, és a klinikai végpont a diszpnoé volt. A vizsgálat szerzői arra a következtetésre jutottak, hogy a diszpnoé pontszámok tekintetében nem volt különbség, a két forma terápiás hatása egyenértékű, és ez bioekvivalenciát jelent.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta egy megfigyeléses vizsgálat (Staubach 2010²) kivonatát a szorbit-tartalmú prednizolon belsőleges oldat klinikai hatékonyságának alátámasztására a sürgősségi ellátást igénylő urticariás és/vagy Quincke-ödémás betegeknél. A hatékonyságot a beteg és az orvos is mérte, a tünetek megszűnése, valamint a biztonságosság és tolerálhatóság alapján. A tünetek megszűnésének gyorsasága az iv. prednizolon-terápia eredményességével volt összemérhető, és a kezelés biztonságosságát és tolerálhatóságát is igazolták.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által idézett tudományos szakértői vélemények szerint a prednizolon gyorsan és szinte teljesen felszívódik a felső gasztrointesztinális traktusból (gyomor,

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

nyombél és vékonybél) mielőtt elérné a vastagbelet, ahol a szorbit kellően magas koncentrációban némi ozmotikus-laxatív hatást fejthet ki.

Ismeretes, hogy ozmotikus hatása miatt a szorbit serkenti a gasztrointesztinális motilitást és ezáltal csökkenti a gasztrointesztinális tranzit időt, ami a gyógyszer felszívódását csökkentheti. Ennek megfelelően Chen és mtsai ³ (2007)⁴ kimutatták, hogy szorbit jelenlétében a ranitidin (BCS III. osztályba tartozó, alacsony permeabilitású hatóanyag) C_{max} értéke és a görbe alatti terület (AUC) szignifikánsan csökken, és csak a metoprolol (BCS I. osztályba tartozó, magas permeabilitású hatóanyag) C_{max} értékénél láttak hasonló hatást. Tekintettel azonban a nagyfokú oldhatóságra és a vékonybél egész szakaszán zajló gyors és szinte teljes felszívódásra, a CHMP arra az álláspontra helyezkedett, hogy a felszívódó prednizolon mennyiségét nem fogja jelentősen befolyásolni az alkalmazott adag csökkent tartózkodási ideje a bél valamely adott szakaszában vagy a rövidebb tartózkodási idő általában a bélben.

Ajánlás

Mind az Okrido, mind a referencia-gyógyszer alkalmazás előtt vízben feloldandó belsőleges oldat, amely nagyfokú oldhatóságot mutat a gasztrointesztinális traktus élettani pH tartományában. Az oldhatóság és a kioldódás nem tekinthető korlátozó tényezőnek az *in vivo* felszívódás tekintetében.

A Caco-2 egyrétegű sejtmodellel végzett *in vitro* vizsgálati adatok szerint a prednizolon nagyfokú permeabilitást mutat, ami a BCS I. osztályba tartozó hatóanyagokra jellemző, és a prednizolon permeabilitását nem befolyásolja jelentősen az Okrido esetén alkalmazott szorbit segédanyag. A permeabilitási adatok az irodalmi adatokat tükrözik, amelyek azt mutatják, hogy a prednizolon gyorsan és szinte teljesen felszívódik a felső gasztrointesztinális traktusban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja Caco-2 egyrétegű sejtmodellen (permeabilitás vizsgálati modell) végzett *in-vitro* vizsgálat eredményei, irodalmi közlései és 2013. június 26-án nyújtott szóbeli magyarázata alapján a CHMP úgy véli, hogy a bioekvivalencia vizsgálatok helyettesíthetősége elfogadható, és így arra a következtetésre jutott, hogy az Okrido előny-kockázat profilja kedvező a kérelemben szereplő javallatokban.

A pozitív vélemény indoklása

Tekintettel arra, hogy

- a Bizottság mérlegelte az Egyesült Királyság által a 2001/83/EK Irányelv 29(4). cikke értelmében benyújtott betérjesztésre vonatkozó értesítést,
- A Bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott összes adatot az Okrido 6 mg/ml belsőleges oldat lehetséges súlyos közegészségügyi kockázatának vonatkozásában, a hatékonyság és biztonságosság szempontjából.
- A Bizottság úgy vélte, hogy az Okrido esetén az *in vivo* biohasznosulási vizsgálat helyett alkalmazott ún. biowaiver (kioldódási vizsgálat) elfogadható, mivel:
 - Mind az Okrido, mind a referencia-gyógyszer alkalmazás előtt vízben feloldandó belsőleges oldat, amely nagyfokú oldhatóságot mutat a gasztrointesztinális traktus élettani pH tartományában. Az oldhatóság vagy kioldódás ezért nem tekinthető korlátozó tényezőnek az *in vivo* felszívódás tekintetében.

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.

- A prednizolon (nátrium-foszfát formájában) nagyfokú permeabilitást mutat az *in vitro* Caco-2 sejtp permeabilitási modellen végzett vizsgálat eredményei alapján, és az Okrido permeabilitását nem befolyásolja a szorbit segédanyag.
- A prednizolon gyorsan és szinte teljesen felszívódik a gasztrointesztinális traktus felső szakaszában.
- A Bizottság azt is megjegyezte, hogy a benyújtott irodalmi adatok alapján a prednizolon belsőleges oldatban alkalmazott szorbitnak nincs klinikailag releváns hatása a hatékonyságra és biztonságosságra, ugyanakkor hozzátette, hogy a bioekvivalencia vizsgálatok helyettesíthetőségének elfogadását ez az irodalmi adat kevésbé érinti.
- A Bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a bioekvivalencia vizsgálatok helyettesítésének (biowaiver) elfogadása megalapozott, és az Okrido előny-kockázat profilja kedvező a kérelemben szereplő javallatokban, így

a CHMP javasolja a forgalomba hozatali engedélyének megadását, és a vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a Koordinációs csoport eljárása során meghatározott végleges változatban marad, e Vélemény III. mellékletében foglaltaknak megfelelően.